

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.01.013

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 *

王劲秋 商斌仪[△] 陈建杰 郑彦希 陈博武

(上海中医药大学附属曙光医院肝病科 上海 201203)

摘要 目的:探讨血清高尔基体蛋白 73(GP73)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、天冬氨酸转氨酶/血小板比值指数(APRI)对慢性乙型肝炎(CHB)患者肝纤维化和抗病毒治疗应答的评估价值。**方法:**选择 2019 年 1 月至 2022 年 1 月我院收治的初诊 CHB 患者 187 例,根据肝穿刺活检分为无纤维化组 41 例、纤维化 S1 期组 43 例、纤维化 S2 期组 39 例、纤维化 S3 期组 36 例、纤维化 S4 期组 28 例;肝纤维化 $\geq$ S2 期患者给予抗病毒治疗,根据治疗应答情况分为应答组(n=76)和无应答组(n=27)。比较不同肝纤维化程度组、不同疗效组治疗前血清 GP73、hs-CRP 及 APRI,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 GP73、hs-CRP 联合 APRI 对 CHB 抗病毒治疗无应答的预测价值。**结果:**血清 GP73、hs-CRP 水平及 APRI 纤维化 S4 期组高于纤维化 S3 期组,纤维化 S3 期组高于纤维化 S2 期组,纤维化 S2 期组高于纤维化 S1 期组,纤维化 S1 期组高于无纤维化组,无应答组高于应答组,各组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 GP73、hs-CRP、APRI 及联合预测 CHB 抗病毒治疗无应答的曲线下面积(AUC)分别为 0.803、0.731、0.785 和 0.903,联合检测的预测准确率大于各指标单独检测。**结论:**血清 GP73、hs-CRP 及 APRI 与 CHB 患者肝纤维化程度及抗病毒治疗应答情况有关,联合检测对 CHB 肝纤维化患者抗病毒治疗无应答具有较高预测价值。

关键词:慢性乙型肝炎;GP73;hs-CRP;APRI;肝纤维化;抗病毒治疗

中图分类号:R512.6 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)01-74-05

Evaluation Value of Serum GP73, hs-CRP Combined with APRI in Evaluating Liver Fibrosis and Antiviral Therapy Response in Patients with Chronic Hepatitis B*

WANG Jin-qiu, SHANG Bin-yi[△], CHEN Jian-jie, ZHENG Yan-xi, CHEN Bo-wu

(Department of Liver Disease, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Affiliated Shuguang Hospital, Shanghai, 201203, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the evaluation value of serum Golgi protein 73 (GP73), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and aspartate aminotransferase/platelet ratio index (APRI) in evaluating liver fibrosis and antiviral therapy response in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods:** The 187 newly diagnosed CHB patients admitted to our hospital from January 2019 to January 2022 were selected as the research subjects. Based on liver biopsy results, they were divided into a non fibrosis group of 41 cases, a fibrosis S1 stage group of 43 cases, a fibrosis S2 stage group of 39 cases, a fibrosis S3 stage group of 36 cases, and a fibrosis S4 stage group of 28 cases; Patients with liver fibrosis $\geq$ S2 stage were treated with antiviral therapy and were divided into a response group (n=76) and a non-response group (n=27) based on the treatment response. The serum GP73, hs-CRP and APRI before treatment were compared between different liver fibrosis groups and different efficacy groups, the predictive value of serum GP73, hs-CRP combined with APRI for non-response to antiviral treatment of CHB were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The levels of serum GP73, hs-CRP and APRI fibrosis S4 group were higher than those in fibrosis S3 group, fibrosis S3 group was higher than that in fibrosis S2 group, fibrosis S2 group was higher than that in fibrosis S1 group, fibrosis S1 group was higher than that in non-fibrosis group, non-response group was higher than that in response group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of serum GP73, hs-CRP, APRI and combined prediction of non-response to antiviral therapy for CHB were 0.803, 0.731, 0.785 and 0.903 respectively, the prediction accuracy of combined detection was higher than that of each index alone. **Conclusion:** Serum GP73, hs-CRP and APRI are relate to the degree of liver fibrosis and the response to antiviral therapy in CHB patients, combine detection has a high predictive value for non-response to antiviral therapy in patients with CHB fibrosis.

Key words: Chronic hepatitis B; GP73; hs-CRP; APRI; Liver fibrosis; Antiviral therapy

Chinese Library Classification(CLC): R512.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)01-74-05

* 基金项目:上海市卫健委中医药发展基金项目(2018LP035)

作者简介:王劲秋(1997-),女,硕士,住院医师,研究方向:慢性肝病,E-mail: 18709856163@163.com

[△] 通讯作者:商斌仪(1978-),男,博士,主任医师,研究方向:慢性肝病,E-mail: 13916902628@163.com

(收稿日期:2023-08-17 接受日期:2023-09-12)

前言

慢性乙型肝炎(CHB)是由慢性乙型肝炎病毒(HBV)持续感染6个月以上引起的肝脏炎症性疾病,是肝纤维化发生的危险因素之一^[1]。肝纤维化是一种可逆的病理过程,是导致肝硬化的关键关键环节,发展至肝硬化后,提示患者病情加重无法逆转^[2],因此早期评估CHB患者肝纤维化程度并及时治疗对病情改善具有重要意义。抗病毒治疗是治疗CHB的主要措施^[3],但部分患者存在不应答情况,早期准确评估抗病毒治疗的应答情况有助于及时调整治疗方案,提高临床治疗效果。高尔基体蛋白73(GP73)是存在于高尔基体中的一种跨膜蛋白,是肝癌早期诊断和病情评估的理想血清标志物^[4]。马玲玉等报道指出^[5],在肝纤维化模型小鼠中,GP73水平的表达明显升高,并与其病情存在密切的关联。超敏C反应蛋白(hs-CRP)是由肝脏合成的全身炎症反应急性期的非特异性标志物,与脂肪肝、肝硬化等多种肝病有关^[6,7]。天冬氨酸转氨酶/血小板比值指数(APRI),已被证实能够较好反映CHB继发肝纤维化风险,对患者预后具有一定的预测价值^[8]。据此推测GP73、hs-CRP和APRI异常可促进CHB患者纤维化进展,进而影响其抗病毒治疗应答,导致预后不良。所以本研究探讨血清GP73、hs-CRP联合APRI对CHB患者肝纤维化和抗病毒治疗应答的评估价值,以期为CHB的临床治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择2019年1月至2022年1月期间我院收治的初诊CHB患者187例为研究对象。纳入标准:(1)符合CHB的临床诊断标准^[9];(2)无肝穿刺活检禁忌症^[10],经肝穿刺活检证实为CHB患者;(3)年龄 ≥ 18 岁的初诊病例;(4)临床资料完整,肝纤维化 $\geq S2$ 期患者给予抗病毒治疗;(5)依从性良好,完成本研究所有检测项目。排除标准:(1)入组前3个月内接受过抗病毒、抗肝纤维化治疗者;(2)合并糖尿病或高血压等基础病变;(3)合并人类疱疹病毒或免疫缺陷病毒感染;(4)合并心、肺、脑、肾等重要脏器功能不全或存在严重凝血功能障碍者;(5)合并其他肝炎病毒感染;(6)妊娠或哺乳期妇女;(7)恶性肿瘤;(8)合并肝脏局灶性病变者。根据肝穿刺活检结果将187例患者分为无纤维化组41例、纤维化S1期组43例、纤维化S2期组39例、纤维化S3期组36例、纤维化S4期组28例。无纤维化组41例患者,男性23例,女性18例;年龄范围18~62岁,平均 (33.67 ± 7.85) 岁;体质指数(BMI)范围18.14~25.36 kg/m²,平均 (21.57 ± 1.85) kg/m²。纤维化S1期组43例患者,男性21例,女性22例;年龄范围19~64岁,平均 (34.82 ± 8.06) 岁;BMI范围18.23~25.18 kg/m²,平均 (21.62 ± 1.79) kg/m²。纤维化S2期组39例患者,男性21例,女性18例;年龄范围20~60岁,平均 (33.98 ± 7.54) 岁;BMI范围18.04~25.73 kg/m²,平均 (21.86 ± 1.52) kg/m²。纤维化S3期组36例患者,男性20例,女性16例;年龄范围18~64岁,平均 (33.15 ± 8.63) 岁;BMI范围18.69~25.07 kg/m²,平均 (20.94 ± 1.47) kg/m²。纤维化S4期组28例患者,男性16例,女性12例;年龄范围19~64岁,平均

(33.68 ± 8.42) 岁;BMI范围18.83~25.77 kg/m²,平均 (21.44 ± 1.65) kg/m²。各组一般资料比较无差异($P > 0.05$)。本研究经我院伦理委员会审核批准进行。

1.2 方法

1.2.1 血清GP73、hs-CRP检测 所有患者均于入院后抗病毒治疗前采集清晨空腹肘静脉血5 mL,分装于2支试管,分别用于检测血清GP73、hs-CRP和实验室检测。取1支试管中的血标本采集后以3000 r/min离心15 min,离心半径10 cm,吸取上层血清保存于-80℃超低温冰箱待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清GP73水平,人高尔基蛋白73检测试剂盒(ELISA方法)购于上海泽叶生物科技有限公司(规格:96T;货号:ZY-GP73-Hu),检测过程中所有操作均严格按照试剂盒说明书进行,终止反应后15 min内在450 nm波长处测量各孔OD值,以标准品OD值为横坐标,标准品的浓度为纵坐标绘制标准曲线,得出直线回归方程,将样品的OD值代入方程得出样品浓度。采用干式免疫荧光定量法检测血清hs-CRP水平,超敏C反应蛋白检测试剂盒(干式免疫荧光定量法)购于南京基蛋生物科技有限公司(包装规格:50人份/盒),检测过程严格按照试剂盒说明书进行操作,反应后的检测卡插入Getein1100荧光免疫定量分析仪,仪器自动扫描获取光学信号,通过对光学信号的分析处理,定量得出血清hs-CRP浓度。

1.2.2 肝穿刺活检及肝纤维化分级 患者经过超声引导后经皮肝穿刺活检,肝组织标本采集后塑料盒包埋,常规进行甲醛固定、梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡浸润包埋、切片、苏木精-伊红染色,由两名有5年以上阅片经验的病理科医师采用双盲法阅片,按Metavir分期标准^[11]评价肝纤维化情况,S0期为无肝纤维化;S1期为汇管区纤维性扩大、无间隔;S2期为汇管区纤维扩大且有少数间隔;S3期为大量间隔且伴结构性紊乱,但无肝硬化情况;S4期为肝硬化。

1.2.3 相关实验室指标检测及APRI计算 采用日立7600系列全自动生化分析仪及配套试剂检测血清天冬氨酸转氨酶(AST),血清AST正常参考值为10~40 U/L,采用Sysmex-XT4000i全自动血细胞分析仪及配套试剂检测血小板计数(Platelet count,PLT),血清PLT正常参考值 $(125 \sim 350) \times 10^9/L$,检测过程均严格按照仪器及配套试剂的说明书进行操作。 $APRI = AST + ULN \times 100 / PLT (10^9/L)$ ^[12]。

1.2.4 抗病毒治疗及应答情况评价^[13] 肝纤维化 $\geq S2$ 期患者给予抗病毒治疗。连续治疗观察12个月评估抗病毒治疗应答情况,血清HBV DNA、乙型肝炎E抗原(HBeAg)转阴和血清AST正常者评价为完全应答,仅血清HBV DNA、HBeAg转阴或AST正常者评价为不完全应答,否则为不应答,将完全应答、不完全应答纳入应答组(76例),不应答纳入不应答组(27例)。

1.3 统计学方法

采用IBM SPSS Statistics 26.0统计学软件对研究数据进行统计学分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,两组比较采用独立样本t检验,多组比较采用方差分析F检验;计数资料用率(%)表示,两组比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清GP73、hs-CRP联合APRI对CHB抗病毒治疗无应答的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同纤维化程度患者 GP73、hs-CRP、APRI 比较

随着 CHB 患者肝纤维化程度加重,血清 GP73、hs-CRP 水

平及 APRI 升高,血清 GP73、hs-CRP 水平及 APRI 纤维化 S4 期组高于纤维化 S3 期组,纤维化 S3 期组高于纤维化 S2 期组,纤维化 S2 期组高于纤维化 S1 期组,纤维化 S1 期组高于无纤维化组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同纤维化程度患者 GP73、hs-CRP、APRI 比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of GP73, hs-CRP and APRI in patients with different degrees of fibrosis($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	GP73(ng/mL)	hs-CRP(mg/L)	APRI
Non-fibrosis group	41	22.36 $\pm$ 6.83	9.62 $\pm$ 2.17	0.84 $\pm$ 0.27
Fibrosis S1 group	43	31.47 $\pm$ 7.69 ^a	11.36 $\pm$ 2.34 ^a	1.35 $\pm$ 0.46 ^a
Fibrosis S2group	39	38.47 $\pm$ 6.84 ^{ab}	13.18 $\pm$ 2.55 ^{ab}	1.93 $\pm$ 0.72 ^{ab}
Fibrosis S3 group	36	47.52 $\pm$ 9.68 ^{abc}	15.63 $\pm$ 2.47 ^{abc}	2.76 $\pm$ 0.85 ^{abc}
Fibrosis S4 group	28	61.47 $\pm$ 11.45 ^{abcd}	18.34 $\pm$ 2.82 ^{abcd}	3.58 $\pm$ 1.06 ^{abcd}
F		70.909	77.379	91.522
P		$P<0.001$	$P<0.001$	$P<0.001$

Note: Compare with non-fibrosis group, ^a $P<0.05$; Compare with fibrosis S1 group, ^b $P<0.05$; Compare with fibrosis S2 group, ^c $P<0.05$; Compare with fibrosis S3 group, ^d $P<0.05$.

2.2 应答组与不应答组 GP73、hs-CRP、APRI 比较

本研究中 103 例 CHB 患者,连续抗病毒治疗观察 12 个月
后,45 例评价为完全应答,31 例评价不完全应答,评价为完全

应答和不完全应答的纳入应答组 76 例(73.79,76/103),评价为
不应答的纳入不应答组 27 例(26.21%,27/103)。不应答组血清
GP73、hs-CRP 及 APRI 均高于应答组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 应答组与不应答组 GP73、hs-CRP、APRI 比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of GP73, hs-CRP and APRI between response group and non-response group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	GP73(ng/mL)	hs-CRP(mg/L)	APRI
Response group	76	32.44 $\pm$ 11.37	11.86 $\pm$ 3.47	1.72 $\pm$ 0.69
Non-response group	27	53.01 $\pm$ 16.26	17.09 $\pm$ 4.63	3.06 $\pm$ 1.26
t		-8.364	-7.172	-6.371
P		$P<0.001$	$P<0.001$	$P<0.001$

2.3 血清 GP73、hs-CRP 及 APRI 单独及联合应用对 CHB 抗病毒治疗无应答的预测价值

血清 GP73、hs-CRP、APRI 及各指标联合预测 CHB 抗病毒

治疗无应答的曲线下面积(AUC)分别为 0.803、0.731、0.785 和
0.903,联合检测的预测价值大于各指标单独检测。见表 3、图1。

表 3 血清 GP73、hs-CRP、APRI 单独及联合应用对 CHB 抗病毒治疗无应答的预测价值

Table 3 Predictive value of serum GP73, hs-CRP and APRI alone and in combination for non-response to antiviral therapy in CHB

Variable	Cut-off value	AUC	Youden index	95%CI	Sensitivity(%)	Specificity(%)
GP73	37.71 ng/mL	0.803	0.471	0.739~0.857	77.55	69.57
hs-CRP	12.42 mg/L	0.731	0.382	0.661~0.793	81.63	56.52
APRI	2.43	0.785	0.523	0.719~0.841	65.31	86.96
Combination		0.903	0.713	0.851~0.941	73.47	97.83

3 讨论

CHB 是临床上常见的病毒感染疾病,在特异性嗜肝脏病毒 HBV 持续感染状态下,患者肝脏长期处于炎症状态导致大量肝脏细胞损伤或坏死,引起肝组织纤维化病变,肝纤维化是各种慢性肝病发展至肝硬化的重要环节,肝纤维化可发展为肝

硬化,增加了疾病进展为肝癌的风险^[14]。临床研究^[15]发现,尽早实现 HBV DNA、HBsAg 转阴及 HBeAg 的血清学转换是 CHB 患者临床治愈的必要条件之一。因此,准确评估 CHB 患者肝纤维化情况及抗病毒治疗应答情况对 CHB 的临床治疗中具有重要意义。肝活检技术是 CHB 诊断、病情评估及疗效评价最有效的检查手段,但其作为侵入操作,创伤性大,不被临床患者普遍接受。

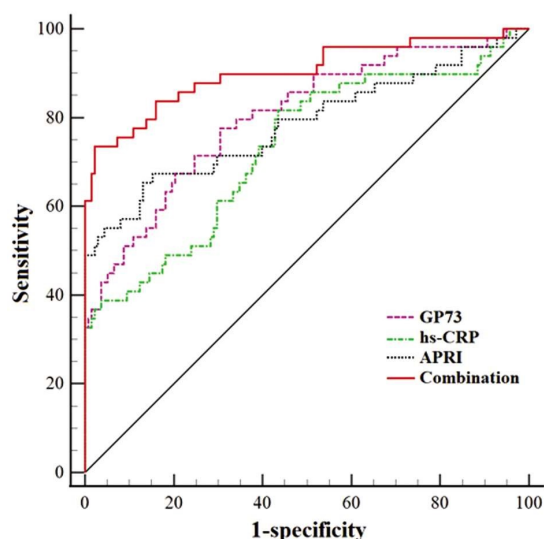


图1 血清 GP73、hs-CRP、APRI 单独及联合预测 CHB 纤维化患者抗病毒治疗无应答的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum GP73, hs-CRP, APRI alone and in combination to predict non-response to antiviral therapy in patients with CHB fibrosis

APRI 是由 Wai CT 等^[16]研究设计最初用于预测慢性丙型肝炎患者肝纤维化程度的无创指标,与 CHB 患者的病理学分级具有明显的相关性,但预测抗病毒治疗应答情况的价值尚不明确。本研究显示 CHB 患者肝纤维化程度越严重,APRI 值越大,APRI 值越大抗病毒治疗的应答情况越差。提示 APRI 对 CHB 患者肝纤维化和抗病毒治疗应答情况可能具有一定的预测价值。原因主要可能在于 APRI 属于天冬氨酸转氨酶/血小板比值指数,其能够较好地反映出患者的肝功能状态,而此项数值越大,通常预示着患者的肝功能也相对越差,患者肝纤维化的严重程度也加深,因此对于抗病毒治疗的应答效果不甚理想^[17,18]。GP73 是一种相对分子质量为 7.3×10^4 的 II 型跨膜蛋白,最早在成人巨细胞性肝炎病原学检查中发现,定位于人染色体 9q21.23,正常干细胞很少表达甚至不表达 GP73,病理状态下 GP73 表达增加,已被证实是肝癌的潜在血清标志物^[19-21]。本研究显示血清 GP73 水平随 CHB 患者肝纤维化程度加重而升高,不应答组血清 GP73 水平高于应答组,提示 GP73 与 CHB 患者肝纤维化和抗病毒治疗的应答情况有关。其机制可能是:在 CHB 患者肝纤维化的过程中,肝星状细胞异常活化和增殖,引起 GP73 大量合成释放进入血液循环,导致血清 GP73 含量增高,GP73 水平越高提示患者肝纤维化越严重,抗病毒治疗效果越差^[22]。CRP 是一种由肝脏生成的与机体炎症、感染及组织损伤密切相关的急性期反应蛋白,以往 CRP 检测基于免疫透射比浊法和免疫散射比浊法,检测能力在 3~5 mg/L,缺乏较高的灵敏性,近年来采用免疫荧光法检测极大提高了分析的灵敏性,这些方法检测的 CRP 称为 hs-CRP,已有研究证实肝病患者的血清 hs-CRP 显著高于健康对照人群^[23,24]。本研究显示血清 hs-CRP 水平随 CHB 患者肝纤维化程度加重而升高,不应答组血清 hs-CRP 水平高于应答组,提示 hs-CRP 与 CHB 患者肝纤维化和抗病毒治疗的应答情况有关。其机制可能是:在 HBV 病毒复制和肝纤维化进程中,肝脏炎症反应加剧,hs-CRP 合成

增加,造成血清 hs-CRP 含量升高,高水平 hs-CRP 提示 CHB 患者病情更严重,抗病毒治疗难度增加,抗病毒治疗的应答情况不佳^[25]。

本研究进一步采用 ROC 曲线分析结果显示,血清 GP73、血清 hs-CRP、APRI 及联合检测预测 CHB 抗病毒治疗无应答的 AUC 分别为 0.803、0.731、0.785 和 0.903,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。联合检测通过对各指标进行 Logistics 分析,基于各指标的预测概率创立全新的联合预测因子,从而能更为全面反映患者病情或状态,进而提高了预测效能。

综上所述,血清 GP73、血清 hs-CRP 及 APRI 与 CHB 患者肝纤维化程度有关,抗病毒治疗不应答的 CHB 患者血清 GP73、血清 hs-CRP 及 APRI 更高,三项联合检测对 CHB 抗病毒治疗应答情况具有较高的预测价值,值得临床推广。

参考文献 (References)

- [1] Paccoud O, Surgers L, Lacombe K. Hepatitis B virus infection: Natural history, clinical manifestations and therapeutic approach[J]. Rev Med Interne, 2019, 40(9): 590-598.
- [2] Wang J, Chen Z, Yan X, et al. The Easy Liver Fibrosis Test (eLIFT) for predicting advanced liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Discov Med, 2019, 28(153): 149-158.
- [3] Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis[J]. Hepatology, 2016, 63(1): 284-306.
- [4] Wang Y, Wan YY. Golgi protein 73, hepatocellular carcinoma and other types of cancers[J]. Liver Res, 2020, 4(4): 161-167.
- [5] 马玲玉,甄一宁,罗云萍,等. gp73 在小鼠肝纤维化肝组织中的表达及机制[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(6): 771-776.
- [6] 张国栋. 非酒精性脂肪性肝病合并 2 型糖尿病患者血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-10 与 鸢尾素水平及相关性分析[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(32): 24-26, 30.
- [7] 李美珠,梁指荣,郑雪莲. 肝硬化患者超敏 -C 反应蛋白、腺苷脱氨酶检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(19): 2267-2268.
- [8] Moosavy SH, Eftekhari E, Davoodian P, et al. AST/ALT ratio, APRI, and FIB-4 compared to FibroScan for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B in Bandar Abbas, Hormozgan, Iran[J]. BMC Gastroenterol, 2023, 23(1): 145.
- [9] 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(2015 更新版)[J]. 胃肠病学, 2016, 21(4): 219-240.
- [10] 吕小斌,罗和生. 肝穿活检的临床意义[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(10): 1192-1196.
- [11] Mohamadnejad M, Tavangar SM, Sotoudeh M, et al. Histopathological Study of Chronic Hepatitis B: A Comparative Study of Ishak and METAVIR Scoring Systems [J]. Int J Organ Transplant Med, 2010, 1(4): 171-176.
- [12] Lee J, Vali Y, Boursier J, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review[J]. Liver Int, 2021, 41(2): 261-270.
- [13] 慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家共识专家委员会. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2010, 26(2): 125-130.
- [14] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention,

- diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1560-1599.
- [15] Tan M, Bhadoria AS, Cui F, et al. Estimating the proportion of people with chronic hepatitis B virus infection eligible for hepatitis B antiviral treatment worldwide: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(2): 106-119.
- [16] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2003, 38(2): 518-526.
- [17] 王燕芳, 赵杰, 周少英, 等. Forns 指数、FIB-4、APRI、GPR 对 HBV 感染合并非酒精性脂肪肝病肝纤维化的诊断效能分析[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(7): 72-77.
- [18] 韦玉亚, 朱婷, 唐文静, 等. 实时超声剪切波成像技术联合血清学指标、APRI 指数评估慢性乙型肝炎肝纤维化程度的价值 [J]. 肝脏, 2021, 26(8): 883-886, 891.
- [19] Yao M, Wang L, Leung PSC, 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(2): 282-294.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 包海林, 谢群. HBV DNA、AFP、GP73 在慢性乙型肝炎病情严重程度及肝纤维化诊断中的应用价值研究 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25(9): 700-703.
- [23] 焦璐, 张松涛, 李柱虎. 乙肝相关性肝癌临床病理学特征与高敏 C 反应蛋白和溶血磷脂酸表达的相关性 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(1): 39-42.
- [24] 李鹏, 刘杰, 吴红丽. 血清 Hs-CRP、肝硬度及肝功能指标检查老年肝硬化合并肝癌的结果分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23(1): 67-69.
- [25] 马丽娜, 刘晓彦, 胡彦超, 等. 血清超敏 C 反应蛋白在慢性乙型肝炎进展中的意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(7): 498-501.

(上接第 179 页)

- [16] 聂欣, 成颜芬, 王琳, 等. 桃红四物汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(4): 226-234.
- [17] 张勇, 张群. 骨折延迟愈合患者血液流变学指标的变化分析[J]. 海南医学, 2012, 23(18): 51-52.
- [18] 张妍妍, 韦建华, 卢澄生, 等. 桃仁化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(1): 234-241.
- [19] 王佐梅, 肖洪彬, 李雪莹, 等. 中药红花的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6608-6611.
- [20] 马艳春, 吴文轩, 胡建辉, 等. 当归的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(1): 111-114.
- [21] Zhao SJ, Kong FQ, Jie J, et al. Macrophage MSR1 promotes BMSC osteogenic differentiation and M2-like polarization by activating PI3K/AKT/GSK3 β / β -catenin pathway[J]. Theranostics, 2020, 10(1): 17-35.
- [22] Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, et al. The PI3K Pathway in Human Disease[J]. Cell, 2017, 170(4): 605-635.
- [23] Ersahin T, Tuncbag N, Cetin-Atalay R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway[J]. Mol Biosyst, 2015, 11(7): 1946-1954.
- [24] 杨一秋, 李兰, 赵娜, 等. PI3 K/AKT 信号通路骨质疏松关系的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(24): 6144-6148.
- [25] 梁宁, 何斌, 张奇文, 等. 调控干细胞成骨分化的 PI3K/Akt 信号通路及相关因素[J]. 现代医学, 2022, 50(1): 126-130.
- [26] 杜克群, 江华娟, 李敏敏, 等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap/MS 和网络药理学的桃红四物汤促进骨折愈合潜在药效物质及作用机制研究[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(6): 633-643, 668.
- [27] 莫嘉浩, 史佩玉, 邢万里, 等. 基于网络药理学探讨桃红四物汤治疗骨质疏松作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(22): 4996-5001.