

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.06.009

复方甘草酸苷对慢性乙型肝炎患者 IL-17、IL-6、TGF-β、MMP-2 表达的影响*

袁媛, 陈洁[△], 邓兰, 杨雪梅

成都医学院第一附属医院, 四川成都 610500

摘要:目的 研究慢性乙型肝炎患者白细胞介素(IL)-17、IL-6、转化生长因子(TGF)-β、基质金属蛋白酶(MMP)-2 表达水平,分析这些指标与疾病严重程度关系,以及复方甘草酸苷对慢性乙型肝炎患者血清 IL-17、IL-6、TGF-β、MMP-2 表达的影响。**方法** 测定慢性乙型肝炎患者(55 例)及健康对照者(20 例)IL-17、IL-6、TGF-β、MMP-2 的表达水平,分析以上细胞因子与疾病严重程度关系;测定加用复方甘草酸苷治疗的慢性乙型肝炎患者(治疗组)及采用常规治疗的慢性乙型肝炎患者(对照组)治疗前后肝功能指标的变化及 IL-17、IL-6、TGF-β、MMP-2 表达水平。**结果** 慢性乙型肝炎患者血清 IL-17、IL-6、MMP-2、TGF-β 水平均高于健康对照者($P < 0.05$),且随着疾病严重程度增加,IL-17、IL-6、MMP-2、TGF-β 水平升高($P < 0.05$);IL-17、IL-6、TGF-β、MMP-2 表达水平与疾病严重程度呈正相关($P < 0.05$)。治疗 2 周后,治疗组患者 ALT、TBIL 降低程度大于对照组($P < 0.05$),IL-17、IL-6、TGF-β 水平降低程度也均大于对照组($P < 0.05$)。**结论** IL-17、IL-6、MMP-2、TGF-β 参与了慢性乙型肝炎的发生、发展,复方甘草酸苷可能通过降低患者血清 IL-17、IL-6、TGF-β 水平参与免疫调节,发挥抗炎、保肝作用。

关键词: 复方甘草酸苷; 慢性乙型肝炎; 白细胞介素-17; 白细胞介素-6; 转化生长因子-β; 基质金属蛋白酶-2

中图分类号:R512.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)06-0751-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Effect of Compound Glycyrrhizin on expression of IL-17, IL-6, TGF-β and MMP-2 in patients with chronic hepatitis B*

YUAN Yuan, CHEN Jie[△], DENG Lan, YANG Xuemei

First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China

Abstract: Objective To study the expression levels of interleukin (IL)-17, IL-6, transforming growth factor (TGF)-β and matrix metalloproteinase (MMP)-2 in the patients with chronic hepatitis B and their relationship with disease severity, and the influence of Compound Glycyrrhizin on serum IL-17, IL-6, TGF-β and MMP-2 expression levels in the patients with chronic hepatitis B. **Methods** The expression levels of IL-17, IL-6, TGF-β and MMP-2 in the patients with chronic hepatitis B ($n=55$) and healthy controls ($n=20$) were detected and the relationship between the above cytokines and disease severity was analyzed; the expression levels of IL-17, IL-6, TGF-β, MMP-2 and liver function indexes in the patients with chronic hepatitis B before and after adding Compound Glycyrrhizin treatment (treatment group) and control group adopting the routine treatment (control group) were detected. **Results** The levels of serum IL-17, IL-6, MMP-2 and TGF-β in the patients with chronic hepatitis B were higher than those in the healthy controls ($P < 0.05$), which were increased with the disease severity increase ($P < 0.05$), the expression levels of IL-17, IL-6, TGF-β and MMP-2 were positively correlated with the disease severity ($P < 0.05$). The decrease degrees of ALT and TBIL after 2-week treatment in the treatment group were greater than those in the control group ($P < 0.05$), and the decrease degrees of IL-17, IL-6 and TGF-β levels in the treatment group were greater than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** IL-17, IL-6, MMP-2 and TGF-β are involved in the occurrence and development of chronic hepatitis B. Compound Glycyrrhizin may play an anti-inflammatory and hepatoprotective effect by reducing the expression of serum IL-17, IL-6 and TGF-β and participating in the immune regulation in the patients.

* 基金项目:四川省医学会感染性肝病(深圳健安)专项科研课题(2017SZJA09)。

作者简介:袁媛,女,主治医师,主要从事感染性疾病的诊断及治疗研究。 [△] 通信作者, E-mail: y20030272@163.com。

Key words: Compound Glycyrrhizin; chronic hepatitis B; interleukin-17; interleukin-6; transforming growth factor-β; matrix metalloproteinase-2

乙型肝炎病毒(HBV)感染严重威胁着人类健康, HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和肝细胞癌给患者及社会造成了严重的经济负担。机体感染 HBV 后, HBV 在肝细胞内进行复制, 引起一系列复杂的免疫反应, 导致肝细胞的损伤。研究表明, 慢性乙型肝炎患者体内会出现辅助性 T 细胞 17(Th17 细胞)活化, Th17 细胞的激活加剧了肝脏局部和全身的炎症反应^[1]。复方甘草酸苷具有抗炎、抗纤维化及免疫调节的作用, 但其具体的机制尚不明确。本研究通过检测慢性乙型肝炎患者白细胞介素(IL)-17、IL-6、转化生长因子(TGF)-β、基质金属蛋白酶(MMP)-2 表达水平, 分析以上指标与疾病严重程度的关系, 以及复方甘草酸苷治疗前后对患者肝功能及细胞因子表达水平的影响, 探讨复方甘草酸苷的抗炎机制, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2018 年 12 月于本院感染科住院治疗的慢性乙型肝炎患者 55 例, 依据疾病严重程度分为轻度组患者 18 例, 中度组患者 18 例, 重度组患者 19 例。轻度组患者中男 11 例、女 7 例, 平均年龄(42.22±13.05)岁; 中度组患者中男 8 例、女 10 例, 平均年龄(45.44±14.93)岁; 重度组患者中男 12 例、女 7 例, 平均年龄(41.32±12.32)岁。所有患者均符合 2015 年中华医学会肝病学会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》中的诊断标准^[2]; 排除合并其他肝炎、自身免疫性疾病、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、肿瘤、慢性肾脏病及其他严重全身性疾病患者。另选取同期本院体检部 20 例健康体检者作为健康对照组。轻度组、中度组、重度组和健康对照组的性别、年龄等比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。将 55 例慢性乙型肝炎患者分为治疗组 29 例与对照组 26 例。治疗组中男 18 例、女 11 例, 平均年龄(40.21±13.23)岁; 对照组中男 13

例、女 13 例, 平均年龄(46.04±12.99)岁。治疗组和对照组的性别、年龄比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过本院伦理委员会审批, 所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 IL-17、IL-6、TGF-β、MMP-2 检测的 ELISA 试剂盒购于上海生工科技公司, 酶标仪由 ABI 公司生产。

1.3 方法 (1)检测方法: 采集所有患者及健康对照者两管外周血, 置于肝素锂抗凝管中(用于 ELISA 检测), 反复颠倒摇晃 5~6 次。30 min 内将肝素锂抗凝管中的全血于 4 °C 以 2 000 r/min 离心 10 min, 取淡黄色上清液于 -20 °C 保存。测定 IL-17、IL-6、TGF-β、MMP-2 的操作步骤按照说明书进行。采集两组患者治疗前后空腹静脉血各 5 mL, 检测生化指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)水平。(2)治疗方法: 对照组使用恩替卡韦抗病毒治疗及进行一般性保肝治疗, 治疗组在对照组的基础上加用复方甘草酸苷 80 mg(西安利君制药有限责任公司), 将该药加入 5%葡萄糖注射液 250 mL 中静脉滴注, 持续 1~2 h, 每日 1 次。两组患者的疗程均为 2~4 周。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验或方差分析; 相关性分析: 若双变量均服从正态分布, 则选用 Pearson 相关, 若变量不服从正态分布或原始数据用等级资料表示, 则选用 Spearman 相关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 IL-17、IL-6、TGF-β、MMP-2 水平比较 慢性乙型肝炎患者 IL-17、IL-6、TGF-β、MMP-2 水平高于健康对照者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且随着慢性乙型肝炎病情严重程度的加重, 外周血 IL-17、IL-6、TGF-β、MMP-2 水平逐渐升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组 IL-17、IL-6、TGF-β、MMP-2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-17(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	TGF-β(ng/mL)	MMP-2(ng/mL)
健康对照组	20	30.33±3.47	51.92±5.02	21.53±1.80	18.94±3.01
轻度组	18	46.39±2.75	68.91±9.95	32.74±3.41	27.32±6.38
中度组	18	65.84±6.04	86.68±11.37	33.63±2.98	32.62±6.11
重度组	19	71.99±5.56	124.41±33.29	34.33±3.22	47.59±4.15
<i>F</i>		321.89	54.247	85.36	110.05
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 慢性乙型肝炎患者 IL-17、IL-6、TGF-β、MMP-2 水平与 ALT、TBIL、疾病严重程度的相关性 IL-17、

IL-6 水平与慢性乙型肝炎严重程度呈正相关,与 ALT、TBIL 均呈正相关($P < 0.05$)。TGF- β 、MMP-2 水平与慢性乙型肝炎严重程度呈正相关($P < 0.05$),与 TBIL 呈正相关($P < 0.05$),与 ALT 无相关性($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 治疗组与对照组治疗前后 ALT、TBIL 水平比较 治疗组和对照组患者治疗前 ALT、TBIL 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 2 周后,两组患者肝功能都明显好转,治疗组 ALT、TBIL 降低程度大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 治疗组和对对照组治疗前后 IL-17、IL-6、TGF- β 、MMP-2 水平比较 治疗组与对对照组治疗后 IL-17、IL-6、TGF- β 、MMP-2 水平较治疗前降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),治疗组 IL-17、IL-6、TGF- β 降低程度大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组 MMP-2 降低程度差异无统计学意义($P > 0.05$)。见

表 4。

表 2 IL-17、IL-6、TGF- β 、MMP-2 水平与 ALT、TBIL 及疾病严重程度的相关性

指标	相关系数(r)	P
IL-17		
ALT	0.39	<0.001
TBIL	0.64	<0.001
疾病严重程度	0.84	<0.001
IL-6		
ALT	0.41	<0.001
TBIL	0.53	<0.001
疾病严重程度	0.68	<0.001
TGF- β		
ALT	-0.10	0.310
TBIL	0.49	<0.001
疾病严重程度	0.89	<0.001
MMP-2		
ALT	0.17	0.084
TBIL	0.66	<0.001
疾病严重程度	0.96	<0.001

表 3 治疗组与对对照组治疗前后 ALT、TBIL 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT(U/L)		t	P	TBIL(μ mol/L)		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	29	401.84 \pm 112.15	177.49 \pm 62.85	8.174	<0.001	80.57 \pm 38.72	44.01 \pm 15.45	7.259	<0.001
对照组	26	370.60 \pm 114.94	269.33 \pm 82.35	4.250	<0.001	83.25 \pm 41.31	58.34 \pm 16.61	6.350	<0.001
t		0.542	3.165			0.703	2.227		
P		0.590	0.003			0.804	0.030		

表 4 治疗组与对对照组治疗前后 IL-17、IL-6、TGF- β 、MMP-2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-17(pg/mL)		t	P	IL-6(pg/mL)		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	29	62.52 \pm 10.53	42.58 \pm 10.34	41.62	<0.001	91.98 \pm 28.85	70.40 \pm 26.21	32.94	<0.001
对照组	26	60.58 \pm 13.70	46.08 \pm 12.25	31.72	<0.001	96.04 \pm 34.74	79.85 \pm 30.46	14.42	<0.001
t		0.594	1.150			0.473	1.237		
P		0.555	0.005			0.638	0.022		

组别	n	TGF- β (ng/mL)		t	P	MMP-2(ng/mL)		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	29	33.82 \pm 2.83	24.66 \pm 1.84	21.99	<0.001	36.56 \pm 10.47	23.62 \pm 8.20	26.97	<0.001
对照组	26	33.31 \pm 3.63	27.07 \pm 2.51	17.21	<0.001	35.50 \pm 10.33	23.91 \pm 7.00	14.38	<0.001
t		0.571	4.096			0.380	0.137		
P		0.571	<0.001			0.706	0.892		

3 讨 论

慢性乙型肝炎是一种由 HBV 感染机体后所引起的肝脏疾病,HBV 本身不引起肝脏病变,而是通过细胞免疫介导的肝损害导致各种急慢性肝炎。Th17 细胞不同于 Th1、Th2 细胞及调节性 T 细胞的 CD4⁺ T 细胞亚群,它参与了病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝炎和肝细胞癌等不同类型肝病的发病^[3]。

Th17 细胞通过分泌 IL-17 诱导炎症因子(如 IL-6)、趋化因子和金属蛋白酶(MMPs)的表达,介导中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞等炎症细胞的浸润。这些细胞因子一方面参与宿主的抗感染免疫,另一方面可导致肝组织炎症。而肝组织炎症反应又可使肝间质细胞大量地表达 TGF- β ,它与 IL-6 共同作用可使初始的 CD4⁺ T 细胞向产生 IL-17 的 Th17 细胞分化,

进一步导致肝损伤^[4-5]。

IL-17 主要由活化的 Th17 细胞分泌,与炎症发展、免疫应答、免疫排斥等多种生物学活性有关。有研究表明,Th17 细胞介导的炎症与慢性乙型肝炎向肝硬化和肝衰竭进展有关,检测外周血 Th17 细胞比例和血清 IL-17 水平有助于预测肝损伤和肝纤维化的严重程度^[6]。慢性乙型肝炎患者外周血 IL-17 水平随疾病严重程度加重而升高,在肝硬化的进展过程中具有促进作用^[7]。IL-6 为体内重要的致炎症细胞因子,可以调节许多急性期反应蛋白的合成,在炎症、肿瘤、自身免疫性疾病、免疫治疗方面都起着重要的作用。病毒性肝炎的相关研究表明,HBV 感染患者 IL-6 水平升高,其水平与疾病严重程度相关,可以作为评价疾病严重程度和治疗效果的指标^[8]。王鹏等^[9]的研究显示,慢性乙型肝炎患者 IL-6 的表达水平明显高于健康对照者,与 ALT 呈正相关。TGF- β 具有多种生物功能,参与调控细胞外基质(EMC)的产生、降解、沉积过程,参与肝组织的再生与修复,促进肝脏成纤维细胞的转化生长,是介导肝细胞损伤及肝组织纤维化发生、发展的重要细胞因子。慢性乙型肝炎患者存在肝实质细胞持续受损,TGF- β 的表达被启动且表达增加,故慢性乙型肝炎患者的 TGF- β 水平高于 HBV 携带者及健康人群^[10-11]。MMPs 是 ECM 蛋白的主要降解酶,MMP-2 可降解肝窦周基底膜中的 IV 型胶原支架,基底膜的破坏改变了 Disse 间隙中肝星状细胞生存的微环境,又促进了肝星状细胞的激活,参与了肝纤维化的进展,故常作为肝硬化检测的指标。仅有少量的研究评估了慢性乙型肝炎患者 MMP-2 水平与肝脏炎症的关系。国外有研究表明,与健康对照者相比,慢性乙型肝炎患者的 MMP-2 水平更高,并且与肝纤维化,特别是肝硬化有关,MMP-2 水平与 ALT、AST 呈正相关^[12]。本研究显示,慢性乙型肝炎患者 IL-17、IL-6、TGF- β 、MMP-2 水平均较健康对照者升高,且水平随着疾病严重程度的增加呈逐渐升高的趋势。因此笔者推测,IL-17、IL-6、TGF- β 、MMP-2 是 HBV 感染性疾病进展的危险因素,其水平的升高可能加重肝细胞的损伤和促进肝纤维化的发生和发展,导致慢性乙型肝炎的进展。

复方甘草酸苷除具有抗氧化、抗炎、稳定肝细胞膜等作用,还具有免疫调节、预防纤维化和类固醇作用。其通过选择性抑制花生四烯酸级联反应中的代谢酶磷脂酶 A2,使得氧酶的活性增加,减少前列腺素、白三烯等炎症介质的生成而发挥作用^[13-14]。复方甘草酸苷是临床常用的抗炎保肝药物,能减轻肝组织损伤,使慢性乙型肝炎患者 ALT、AST、TBIL 水平显著降低,透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)等肝纤维化指标改善,IL-6 水平较治疗前降低^[15]。自身免疫性肝炎患者使用复方甘草酸苷治疗后可使 Th17 细胞

比例下降,推测复方甘草酸苷可能通过抑制 Th17 细胞的增殖,调节机体免疫而发挥作用^[16]。本研究发现,治疗组加用复方甘草酸苷治疗后 ALT 及 TBIL 较对照组降低得更多,肝功能明显改善;两组治疗后 IL-17、IL-6、TGF- β 、MMP-2 的表达水平均较治疗前降低,且治疗组降低程度大于对照组,除 MMP-2 外,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。前面的数据显示,IL-17、IL-6、TGF- β 、MMP-2 参与了慢性活动性乙型肝炎的发生、发展,由此笔者推测复方甘草酸苷治疗慢性乙型肝炎可能是通过降低患者外周血 IL-17、IL-6、TGF- β 的表达,从而调节机体的免疫功能,发挥抗炎、保肝的作用。而本研究中治疗组与对照组在 MMP-2 的降低程度上差异无统计学意义($P > 0.05$)。分析原因:一方面可能是本研究中样本量较少;另一方面,MMP-2 主要参与细胞外基质的产生与降解,参与肝纤维化的形成,可能需要更长的治疗时间才能显示出差异,而本研究只是检测了治疗 2 周后的结果。故需要进一步进行更大样本量、更长时间随访的研究以验证结果。

综上所述,慢性乙型肝炎患者 IL-17、IL-6、TGF- β 、MMP-2 的表达升高,与慢性乙型肝炎的严重程度有关。慢性乙型肝炎的发生、发展与这些细胞因子参与机体免疫紊乱有关。复方甘草酸苷可以改善慢性乙型肝炎患者的肝功能,其机制可能与影响 IL-17、IL-6、TGF- β 等细胞因子的表达而发挥调节机体免疫、抗炎、保肝作用。

参考文献

- [1] 苏莹,赵朝.慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞的变化及意义[J].昆明医科大学学报,2013,34(7):62-65.
- [2] 中华医学会肝病学会,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].中华肝脏病杂志,2015,23(12):888-905.
- [3] HAMMERICH L,HEYMANN F,TACKE F. Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases[J]. Clin Dev Immunol, 2011,2011:345803.
- [4] LI X,LIU X,TIAN L,et al. Cytokine-mediated immunopathogenesis of hepatitis B virus infections[J]. Clin Rev Allergy Immunol,2016,50(1):41-54.
- [5] PAQUISSI F C. Immunity and fibrogenesis: the role of Th17/IL-17 axis in HBV and HCV-induced chronic hepatitis and progression to cirrhosis [J]. Front Immunol, 2017,8:1195-1211.
- [6] YANG C,CUI F,CHEN L M,et al. Correlation between Th17 and nTreg cell frequencies and the stages of progression in chronic hepatitis B[J]. Mol Med Rep,2016,13(1B):853-859.
- [7] 赵霞,盛慧萍,杨岩,等.慢性乙型肝炎患者外周血 IL-17 细胞因子水平及其临床意义[J].西安交通大学学报(医学版),2017,38(1):83-87.

合成的场所,也是凝血相关蛋白降解和灭活的场所,当肝脏受损时,各种凝血指标会出现一系列的变化,导致止血与凝血功能紊乱^[3-4]。重症肝炎、肝硬化、肝衰竭及肝癌患者由于肝脏严重受损,肝细胞大量坏死,凝血因子合成减少、功能异常,抗凝物质增多,导致凝血障碍^[5]。本研究结果显示,慢性乙型肝炎组 PT、APTT、TT 水平与健康对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但随着病情的进展,肝硬化组、肝衰竭组 PT、APTT、TT 水平逐渐升高。PT 反映外源性凝血功能,APTT 反映内源性凝血功能,TT 主要反映血浆内肝素和肝素类抗凝物质的水平。凝血因子合成障碍、凝血时间延长、肝素和肝素类物质增多,均提示肝细胞损伤,且与损伤的程度呈正相关^[6]。FIB 是在肝脏和巨噬细胞内合成的具有凝血功能的蛋白质,其水平随着肝脏受损程度的加重而逐渐下降,是反映凝血功能障碍较灵敏的指标^[7]。肝癌患者可能出现复杂的凝血、抗凝、纤溶系统改变,总体的高凝状态与抗凝功能降低,纤溶功能低下与继发纤溶亢进可交替出现,导致其 PT、APTT、FIB 均显著增加($P<0.05$)。肝癌患者血浆 FIB 异常升高提示患者血黏度升高、纤溶亢进、易发生出血,可作为原发性肝癌患者一个重要的预后判断指标^[8]。

本研究发现,除肝癌组外,D-D、FDP 水平随肝炎病情的进展而显著升高,AT-III 水平则随着肝炎病情的进展显著下降。D-D 是纤维蛋白降解的特异产物,反映纤维蛋白的溶解功能,是急性血栓形成的敏感指标。FDP 是纤溶酶降解纤维蛋白或纤维蛋白原得到的降解产物,反映纤维蛋白的溶解功能,是纤溶亢进的敏感指标。本研究中,随着病情的加重,患者抗凝和纤溶指标水平升高,提示短期内大量肝细胞迅速坏

死,病情发展迅速,可引发弥散性血管内凝血(DIC),病情十分凶险。AT-III 是体内重要的天然抗凝蛋白,70%由肝脏合成,肝实质受损时,AT-III 合成减少,且随着病情加重逐渐减少,可引起血栓及 DIC。

综上所述,对肝炎患者进行凝血、纤溶和抗凝指标的检测尤为重要,其变化规律直接反映肝脏受损伤的程度,可为监测患者病情进展、临床治疗、预后评估提供重要依据。

参考文献

- [1] 王秀丽,梁启武,李萍. 60 例乙型肝炎患者的凝血常规检查研究[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志,2014,2(8):24-26.
- [2] TRIPODI A. Liver disease and hemostatic (Dys) function [J]. *Semin Thromb Hemost*,2015,41(5):462-466.
- [3] 徐萌. 乙肝及合并肝硬化患者止血与凝血指标的改变规律研究[J]. 血栓与止血,2017,23(3):479-483.
- [4] MACKAVEY C L, HANK R. Hemostasis, coagulation abnormalities, and liver disease [J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*,2013,25(4):435-446.
- [5] 付政. 止血功能指标在乙肝、肝硬化及肝衰竭患者中的变化规律[J]. 血栓与止血,2017,23(4):609-611.
- [6] 包英,杨元素,罗丹. 止血与凝血指标在肝硬化及肝衰竭患者中的改变规律[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(8):56-59.
- [7] 赵妮娜,杨玉婷,周芬,等. 慢性乙型肝炎患者病程转归与凝血功能相关指标分析[J] 检验医学与临床,2017,14(3):314-316.
- [8] 陈玉娟. 原发性肝癌患者术前评估凝血状况的临床意义[J]. 实验与检验医学,2019,37(4):573-576.

(收稿日期:2019-05-10 修回日期:2019-09-02)

(上接第 754 页)

- [8] LAN T, CHANG L, WU L, et al. IL-6 plays a crucial role in HBV infection [J]. *J Clin Transl Hepatol*,2015,3(4):271-276.
- [9] 王鹏,郑吉鹏,梁利民. CXCL-13 与 IL-1 β 、IL-6 在慢性乙型肝炎患者中表达的临床意义 [J]. 河北医药,2018,40(13):2018-2020.
- [10] 李彩东,林静,陈锡莲,等. 细胞因子 IL-15、IL-16、IFN- γ 及 TGF- β 在慢性乙型肝炎病毒感染患者外周血中的表达及临床意义的研究 [J]. 国际检验医学杂志,2016,37(1):3-5.
- [11] 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/OL]. 中国现代医学杂志,2019[2019-02-14]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1225.R.20190619.1026.002.html>.
- [12] SUMER S, DEMIR N A, KOLGELIER S, et al. The clinical significance of serum apoptotic cytokeratin 18 neo-

epitope M30 (CK-18 M30) and matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) levels in chronic hepatitis B patients with cirrhosis [J]. *Hepat Mon*,2013,13(6):e10106.

- [13] 高学松,高丽丽,芦红萍,等. 复方甘草酸苷改善慢性乙型肝炎患者肝脏炎症的机制研究 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(4):490-493.
- [14] LI J Y, CAO H Y, LIU P, et al. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: literature review [J]. *Biomed Res Int*,2014,2014:872139.
- [15] 彭福江,张天晓,袁美蓉. 复方甘草酸苷对慢性乙型肝炎患者肝功能、肝纤维化指标及炎症因子的影响 [J]. 海南医学院学报,2017,23(4):485-488.
- [16] 吴云忠,周桂琴,张亦瑾,等. 复方甘草酸苷对 1 型自身免疫性肝炎患者外周血 Treg 和 Th17 细胞的影响 [J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(4):86-89.

(收稿日期:2019-05-10 修回日期:2019-10-27)