

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.15.007

血清 sCD163 对食管胃静脉曲张内镜下治疗后再出血风险的预测价值*

薛亚晶¹, 卞兆连², 陈 建^{2△}

1. 江苏省南通市肿瘤医院检验科, 江苏南通 226000; 2. 江苏省南通市

第三人民医院消化内科, 江苏南通 226000

摘要:目的 通过对食管胃静脉曲张内镜下治疗患者术前血清可溶性血红蛋白清道夫受体 163 (sCD163) 进行检测, 结合治疗达标后 18 个月随访期内有无再出血情况, 分析术前血清 sCD163 水平对食管胃静脉曲张内镜下治疗后再出血风险的预测价值。方法 选取 2019 年 1 月至 2022 年 6 月在南通市第三人民医院进行肝硬化食管胃静脉曲张二级预防内镜下治疗的 203 例患者作为研究对象, 在患者首次内镜下治疗前进行血清 sCD163 检测, 经过 1~3 次内镜下治疗后复查胃镜, 确认治疗达标后进入随访阶段, 随访期内确认有无再出血情况, 并根据出血情况分为出血组和未出血组。采用多因素 Logistic 回归分析再出血的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sCD163 对再出血风险的预测价值。结果 未出血组和出血组患者血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、门静脉宽度、sCD163 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 出血组和未出血组患者性别、年龄、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、清蛋白(ALB)、有无腹水等临床资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。将单因素分析差异有统计学意义的 4 项指标(PLT、PT、门静脉宽度、sCD163)纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 仅血清 sCD163 水平升高是再出血的危险因素($P < 0.05$), 其 OR 值为 3.684。ROC 曲线分析结果显示, 血清 sCD163 预测治疗后再出血风险的最佳截断值为 3.66 mg/L, 灵敏度为 0.746, 特异度为 0.833, 曲线下面积为 0.840。高、低 sCD163 组性别、年龄、PLT、ALT、TBIL、ALB 等临床资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 术前血清 sCD163 是肝硬化食管胃静脉曲张内镜下治疗后再出血风险的独立预测因子, 术前血清 sCD163 水平检测对二级预防治疗方式的选择有一定指导意义。

关键词: 可溶性血红蛋白清道夫受体 163; 肝硬化; 食管胃静脉曲张; 内镜下治疗; 再出血

中图分类号: R735.7

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)15-2172-05

Predictive value of serum sCD163 for the risk of rebleeding after endoscopic treatment
of esophageal and gastric varices*

XUE Yajing¹, BIAN Zhaolian², CHEN Jian^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Nantong Cancer Hospital, Nantong, Jiangsu 226000, China;

2. Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Nantong,

Nantong, Jiangsu 226000, China

Abstract: **Objective** To detect the serum soluble hemoglobin scavenger receptor 163 (sCD163) in patients with esophageal and gastric varices before endoscopic treatment, and to investigate whether there was rebleeding in the follow-up period of 18 months after treatment. The predictive value of preoperative serum sCD163 level for the risk of rebleeding after endoscopic treatment of esophagogastric varices was analyzed. **Methods** A total of 203 patients with liver cirrhosis who underwent secondary preventive endoscopic treatment for esophagogastric varices in the Third People's Hospital of Nantong from January 2019 to June 2022 were selected as the research objects. Serum sCD163 was detected before the first endoscopic treatment. After 1—3 times of endoscopic treatment, gastroscopy was reexamined to confirm that the treatment reached the standard and entered the follow-up phase, and patients were divided into bleeding group and non bleeding group according to the bleeding situation. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of rebleeding. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum sCD163 for the risk of rebleeding. **Results** There were significant differences in platelet count (PLT), prothrombin time (PT), portal vein width and sCD163 level between the non-bleeding group and the bleeding

* 基金项目: 江苏省“六大人才高峰”高层次人才项目(YY-177)。

作者简介: 薛亚晶, 女, 副主任技师, 主要从事免疫检验方面的研究。△ 通信作者, E-mail: mudchen@139.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240524.1745.002.html\(2024-05-24\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240524.1745.002.html(2024-05-24))

group ($P < 0.05$). There was no significant difference in clinical data such as gender, age, alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL), albumin (ALB) and ascites between the non-bleeding group and the bleeding group ($P > 0.05$). Single factor analysis of the difference was statistically significant 4 indicators (PLT, PT, portal vein width, sCD163) into the multivariable Logistic regression analysis, the results show that only sCD163 serum levels was a risk factor for bleeding again ($P < 0.05$), OR value was 3.684. The results of ROC curve analysis showed that the best cut-off value of serum sCD163 for predicting the risk of rebleeding after treatment was 3.66 mg/L, the sensitivity was 0.746, the specificity was 0.833, and the area under the curve was 0.840. There was no significant difference in gender, age, PLT, ALT, TBIL, ALB and other clinical data between the high and low sCD163 groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Preoperative serum sCD163 is an independent predictor of rebleeding risk after endoscopic treatment of esophagogastric varices in liver cirrhosis. The detection of preoperative serum sCD163 level has certain guiding significance for the selection of secondary prevention treatment methods.

Key words: soluble hemoglobin scavenger receptor 163; liver cirrhosis; esophageal and gastric varices; endoscopic treatment; rebleeding

门静脉高压是肝硬化常见的并发症,门静脉高压引起的侧支循环建立,导致食管胃静脉曲张破裂出血,是肝硬化失代偿期常见的死亡原因。目前指南推荐在肝硬化食管胃静脉曲张首次出血后进行二级预防,组织胶硬化剂注射是食管胃静脉曲张临床上常用的内镜下治疗方法^[1],治疗后有部分患者会出现再出血状况,严重影响其生活质量,甚至威胁其生命。门静脉压力梯度是评估门静脉压力的金标准,是预测患者再出血和死亡的独立影响因子,然而因其有创性,且费用较高,患者接受度低,临床应用受到很大限制。目前临床急需找到无创性的预测食管胃静脉曲张内镜下治疗后再出血风险的指标。CD163 是巨噬细胞的活化标志物,病理状态下,CD163 从巨噬细胞表面脱落裂解并释放入血,形成血清可溶性血红蛋白清道夫受体 163 (sCD163)。既往有报道显示,sCD163 参与多种肝病的发生和发展,其在肝硬化患者中的水平高、低与肝硬化严重程度、门静脉压力均呈正相关,提示血清 sCD163 可能是较有前景的肝硬化食管胃静脉曲张出血的无创性预测因子^[2]。本研究通过对食管胃静脉曲张内镜下治疗的患者进行术前血清 sCD163 水平检测,并结合食管胃静脉曲张序贯内镜下治疗达标后随访期内有无再出血情况,进一步分析术前血清 sCD163 水平对食管胃静脉曲张内镜下治疗后再出血风险的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2022 年 6 月在南通市第三人民医院进行肝硬化食管胃静脉曲张二级预防内镜下治疗的 203 例患者作为研究对象。纳入标准:(1)明确肝硬化病史;(2)胃镜检查证实有食管胃底静脉曲张;(3)有肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血病史;(4)内镜下治疗采用组织胶联合硬化剂注射。排除标准:(1)未能完成序贯治疗或者治疗效果不达标却终止序贯治疗;(2)经颈静脉肝内门腔静脉

分流术(TIPS)后患者;(3)合并消化性溃疡;(4)有食管套扎治疗作为一级预防病史;(5)失访者或在随访期间选择了肝移植、外科手术或 TIPS 治疗;(6)在随访期间确诊新发肝癌予以手术、介入或靶向免疫治疗。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经南通市第三人民医院医学伦理委员会审核通过(NTSYLL2018041)。

1.2 血清 sCD163 检测 在患者首次接受内镜下治疗前 24~48 h 内采集空腹静脉血 5 mL,1 000×g 离心 10 min,取血清直接检测,或置于-80℃冰箱保存,并于 2 个月内完成检测。血清 sCD163 水平采用 ELISA 双抗体夹心法检测,试剂使用武汉赛培生物科技有限公司 sCD163 ELISA 试剂盒。使用前将所有试剂充分混匀。按照试剂盒说明书操作后立即使用迈瑞酶标仪 MR-96A 在 450 nm 波长处检测。

1.3 内镜下治疗方法 食管胃静脉曲张的二级预防采用食管曲张静脉的硬化剂注射联合胃曲张静脉的组织胶注射。胃曲张静脉予以组织胶注射,采用波士顿科学注射针,进针至曲张静脉有回血后,以“高糖-组织胶-高糖”的三明治注射方法注射。食管曲张静脉予以硬化剂(聚桂醇+亚甲蓝)注射,注射针刺入曲张静脉有回血后,直接进行硬化剂注射。在首次治疗 1 个月后复查胃镜,如仍有曲张静脉存在红色征或者曲张静脉减轻程度未能达标,需要再次予以序贯组织胶硬化剂治疗。

1.4 再出血观察 经过 1~3 次内镜下治疗后复查胃镜,静脉曲张无红色征,静脉曲张直径小于 0.3 cm (或者直径大于或等于 0.3 cm,但曲张静脉已经完全固化),则认为治疗已经达标,进入随访阶段,随访期为 18 个月,随访要求:(1)每 3 个月来院复查肝功能、血常规等相关检查;(2)每 6 个月复查胃镜及肝脏 B 超、甲胎蛋白(AFP)等;(3)每 3 个月电话随访一次,追踪患者有无再出血情况。再出血判断标准:在随访

期内出现呕血或者黑便的情况,则疑诊为再出血。黑便需要排除服用铁剂、铋剂,通过粪隐血试验判断。再出血的判定需要胃镜检查明确,如为食管胃静脉曲张出血则判定为再出血,如消化性溃疡出血或者其他非静脉曲张因素导致的出血则不判定为再出血,根据随访期内出血情况将所有患者分为出血组和未出血组。

1.5 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析再出血的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线

分析血清 sCD163 对再出血风险的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗后随访期内出血组和未出血组临床资料比较 出血组 59 例,未出血组 144 例。出血组患者血小板计数(PLT)低于未出血组,凝血酶原时间(PT)、门静脉宽度、sCD163 水平均高于未出血组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);出血组和未出血组性别、年龄、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、清蛋白(ALB)、有无腹水、有无门静脉血栓、有无肠系膜静脉血栓、有无脾切除病史、有无肝癌病史及肝硬化病因等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 治疗后随访期内出血组和未出血组患者临床资料比较[n 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]								
组别	n	性别		年龄(岁)	PLT($\times 10^9/L$)	ALT(U/L)	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	
		男	女					
未出血组	144	84	60	58.58 $\pm$ 10.55	78.00(50.25,112.50)	25.00(19.00,37.00)	21.95(14.15,30.90)	
出血组	59	38	21	57.20 $\pm$ 10.74	51.00(43.00,72.00)	24.00(18.00,35.00)	17.80(12.60,25.00)	
$\chi^2/t/Z$		0.644		0.842	3.413	0.403	1.526	
P		0.422		0.401	0.001	0.687	0.127	

组别	n	ALB(g/L)		PT(s)	门静脉宽度(cm)	sCD163(mg/L)	腹水	
		有	无				有	无
未出血组	144	31.58 $\pm$ 5.41		14.97 $\pm$ 2.28	1.50 $\pm$ 0.23	2.94 $\pm$ 0.69	31	113
出血组	59	31.58 $\pm$ 5.21		16.04 $\pm$ 3.62	1.61 $\pm$ 0.38	3.86 $\pm$ 0.66	14	45
$\chi^2/t/Z$		0.006		-2.096	-2.105	-8.707	0.118	
P		0.995		0.039	0.039	<0.001	0.732	

组别	n	门静脉血栓		肠系膜静脉血栓		脾切除病史		肝癌病史		肝硬化病因		
		有	无	有	无	有	无	有	无	乙型肝炎	自身免疫性疾病	其他
未出血组	144	42	102	20	124	13	131	28	116	100	18	26
出血组	59	15	44	7	52	8	51	8	51	34	10	15
$\chi^2/t/Z$		0.290		0.149		0.927		0.994		2.611		
P		0.590		0.700		0.336		0.319		0.271		

2.2 随访期内再出血的多因素 Logistic 回归分析 将随访期内再出血情况(出血=1,未出血=0)作为因变量,将单因素分析差异有统计学意义的指标[PLT(原值输入)、PT(原值输入)、门静脉宽度(原值输入)、sCD163(原值输入)]作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,仅血清 sCD163 水平升高是再出血的危险因素($P < 0.05$),其 OR 值为 3.684。见表 2。

2.3 血清 sCD163 对再出血风险的预测价值 将再出血作为阳性样本,未出血作为阴性样本进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清 sCD163 预测再出血风险的最佳截断值为 3.66 mg/L,灵敏度为 0.746,特异度为 0.833,AUC 为 0.840。

表 2 随访期内再出血的多因素 Logistic 回归分析					
因素	β	SE	$Wald\chi^2$	P	$OR(95\%CI)$
PLT	-0.009	0.005	3.453	0.063	0.991(0.982~1.000)
PT	0.125	0.069	3.305	0.069	1.133(0.990~1.296)
门静脉宽度	0.007	0.818	0.009	0.994	1.007(0.203~5.002)
sCD163	1.304	0.201	42.139	<0.001	3.684(2.485~5.459)

2.4 高、低 sCD163 组临床资料比较 以血清 sCD163 3.66 mg/L 为最佳截断值,将所有患者分为低 sCD163 组(≤ 3.66 mg/L)和高 sCD163 组(> 3.66 mg/L),高、低 sCD163 组性别、年龄、PLT、ALT、TBIL、ALB、PT、门静脉宽度、有无腹水、有无门静脉

血栓、有无肠系膜静脉血栓、有无脾切除病史、有无肝癌病史及肝硬化病因等临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 高、低 sCD163 组临床资料比较[n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	PLT(×10 ⁹ /L)	ALT(U/L)	TBIL(μmol/L)		
		男	女						
低 sCD163 组	137	77	60	58.48±10.27	74.00(50.00,113.50)	25.00(18.50,37.50)	22.60(14.40,30.50)		
高 sCD163 组	66	45	21	57.56±11.30	59.50(44.75,90.25)	24.00(19.00,35.00)	17.30(12.75,29.20)		
χ ² /t/Z		2.665		0.579	1.944	0.348	1.608		
P		0.103		0.563	0.056	0.728	0.108		

组别	<i>n</i>	ALB(g/L)	PT(s)	门静脉宽度(cm)	腹水	
					有	无
低 sCD163 组	137	31.79±5.37	15.13±2.76	1.51±0.27	28	109
高 sCD163 组	66	31.14±5.28	15.72±3.12	1.57±0.31	17	49
χ ² /t/Z		0.806	−1.590	−1.256	0.731	
P		0.421	0.113	0.211	0.393	

组别	<i>n</i>	门静脉血栓		肠系膜静脉血栓		脾切除病史		肝癌病史		肝硬化病因		
		有	无	有	无	有	无	有	无	乙型肝炎	自身免疫性疾病	其他
低 sCD163 组	137	43	94	20	117	14	123	28	109	93	18	26
高 sCD163 组	66	14	52	7	59	7	59	8	58	41	10	15
χ ² /t/Z		2.283		0.616		0.007		0.007		0.665		
P		0.131		0.433		0.932		0.146		0.717		

3 讨 论

肝硬化是慢性炎症性肝病持续炎症和纤维化的终末期。失代偿期肝硬化往往合并严重的并发症,如静脉曲张出血、腹水合并肝肾综合征、肝性脑病。食管胃静脉曲张出血往往因为短时间大量出血而导致患者出现生命危险,病死率明显提升^[3-4]。目前指南推荐的二级预防措施包括:药物治疗、内镜下治疗、手术治疗、TIPS。食管胃静脉曲张内镜下治疗主要是通过物理或化学方法,阻断曲张静脉血流,使曲张静脉消失或者减轻,从而能够减少再出血的风险。食管胃静脉曲张内镜下治疗包括内镜下曲张静脉套扎术、硬化剂注射治疗及组织胶注射治疗^[5]。然而,由于患者肝硬化门静脉高压仍持续存在,治疗一段时间后,血管再通或者新的侧支循环建立导致静脉曲张加重,仍可能出现再次出血的情况^[6-7],严重影响患者生活质量,降低生存率。

巨噬细胞参与机体免疫调节,在急性和慢性炎症性肝病的发生、发展及预后中发挥重要作用^[8]。CD163 是一种巨噬细胞表达的相对分子质量为 130×10^3 的跨膜糖蛋白,属于血红蛋白-珠蛋白清道夫受体,是 M2 型巨噬细胞活化的特异性标志物。病理状态时,CD163 从活化的巨噬细胞中发生蛋白水解脱落,释放入血,其可溶形式为血清 sCD163,在血清中可被检测^[9]。位于肝窦内表面的 Kupffer 细胞属于全身单核-吞噬细胞系统的重要组成部分,是肝脏特殊巨噬细胞。在肝炎、肝硬化的发生和发展过程中,Kupffer 细胞增生激活,

导致多种细胞外基质成分大量合成聚集,进而导致肝脏纤维化发生^[10]。特殊标志物 CD163 从活化的巨噬细胞的细胞表面脱落入血成为 sCD163,sCD163 也可以认为是 Kupffer 细胞激活标志物。有研究表明,sCD163 的高表达和 Kupffer 细胞活化可能参与肝纤维化和门静脉高压过程,血清 sCD163 水平可能是肝硬化患者静脉曲张出血的独立相关因素^[9,11]。除了参与肝病的发生和发展,sCD163 水平与肝病严重程度和预后也存在相关性。RAGAB 等^[12]证实,酒精性和非酒精性脂肪性肝炎的肥胖成人血清 sCD163 水平呈轻度至中度升高,血清 sCD163 水平与脂肪肝的严重程度呈正相关,临床干预后 sCD163 水平降低^[13]。在慢性乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒感染患者中,sCD163 水平随着肝脏炎症和纤维化程度加重而增加,在抗病毒治疗后明显降低^[14-16]。sCD163 水平在肝硬化患者中明显升高,并且与肝病严重程度相关^[17]。FOUAD 等^[18]研究证实,sCD163 水平与门静脉高压程度相关,是一种临床相关的、无创的、经济有效的检测肝硬化患者门静脉高压的工具。HOLLAND-FISCHER 等^[19]通过 TIPS 治疗前后门静脉压力的测定发现,血清 sCD163 水平和门静脉压力呈正相关,也证实血清 sCD163 水平可成为门静脉压力的有效标志物。有研究表明,包括 sCD163 等在内的 Kupffer 细胞激活标志物是潜在的肝硬化患者死亡预测因子^[9,11]。

本研究仅纳入了组织胶和硬化剂注射的患者,而

排除了套扎治疗的患者,这是为了进一步减少因为治疗方式选择不同导致结果的偏倚。本研究结果显示,出血组和未出血组 PLT、PT、门静脉宽度和 sCD163 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析时仅血清 sCD163 水平升高是再出血的危险因素($P<0.05$),可能是因为单因素分析时,各变量与再出血结局之间的关联包含了其他变量的影响,各因素之间相互作用而呈现出的综合结果。多因素 Logistic 回归分析消除其他因素影响后发现,术前血清 sCD163 水平可能是一项肝硬化食管胃静脉曲张二级预防治疗后再出血的独立预测因子。术前血清 sCD163 预测再出血的 AUC 达到 0.840,灵敏度为 0.746,特异度为 0.833。提示术前 sCD163 水平高低与肝功能情况及其他因素并无明显关系,但与再出血的发生存在明确相关性,进一步证实了术前血清 sCD163 是肝硬化食管胃静脉曲张内镜下治疗后再出血风险的独立预测因子。基于本研究结果,对于术前 sCD163 >3.66 mg/L 的患者,往往内镜下治疗后再出血的风险较高,对于这部分的患者,应该更加谨慎地评估治疗风险,制订更加优化的治疗方案,而且这部分患者可能预后不佳,肝移植可能是更佳的治疗手段,或者可以选择多学科合作的综合治疗,才能使患者取得更大益处。

本研究也存在局限性,今后应采取多中心研究,扩大样本量,进一步验证 sCD163 的最佳截断值。延长随访时间,探讨 sCD163 水平与肝硬化患者再出血时间及生存时间的关系。也可以进一步寻找与肝硬化发生和发展有关的其他 Kupffer 细胞激活标志物。

综上所述,术前血清 sCD163 是肝硬化食管胃静脉曲张内镜下治疗后再出血风险的独立预测因子,通过术前血清 sCD163 水平检测,对肝硬化食管胃静脉曲张二级预防治疗方式的选择有一定指导意义。

参考文献

[1] 白雪莉,杨连粤.肝硬化门静脉高压症食管胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2019 版)[J].中华消化外科杂志,2019(12):1087-1093.

[2] WAIDMANN O,BRUNNER F,HERRMANN E,et al. Macrophage activation is a prognostic parameter for variceal bleeding and overall survival in patients with liver cirrhosis[J].J Hepatol,2013,58(5):956-961.

[3] FERSTL P,TREBICKA J. Acute decompensation and acute-on-chronic liver failure[J]. Clin Liver Dis,2021,25(2):419-430.

[4] ZANETTO A,NORTHUP P,ROBERTS L,et al. Haemostasis in cirrhosis: understanding destabilising factors during acute decompensation[J]. J Hepatol,2023,78(5): 1037-1047.

[5] 项艺,孔德润.内镜下硬化治疗在食管胃静脉曲张中的应用及进展[J].中华消化内镜杂志,2022,39(5):347-351.

[6] 张群,时克,王宪波.肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者再出血预测模型的建立[J].临床肝胆病杂志,2022,38(11):2493-2498.

[7] WU L,FANG Q Q,HUANG X Q,et al. Risk factors associated with failure of endoscopic combined treatment to prevent varices rebleeding in patients with liver cirrhosis[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol,2023,17(3):301-308.

[8] 徐小元,丁惠国,李文刚,等.肝硬化诊治指南[J].临床肝胆病杂志,2019,35(11):2408-2425.

[9] TAHER M Y,EL-HADIDI A,EL-SHENDIDI A,et al. Soluble CD163 for prediction of high-risk esophageal varices and variceal hemorrhage in patients with liver cirrhosis[J]. GE Port J Gastroenterol,2022,29(2):82-95.

[10] GENG A,FLINT E,BERNSMEIER C. Plasticity of monocytes and macrophages in cirrhosis of the liver[J]. Front Netw Physiol,2022,2:937739.

[11] SINGANAYAGAM A,TRIANTAFYLLOU E. Macrophages in chronic liver failure:diversity,plasticity and therapeutic targeting[J]. Front Immunol,2021,12:661182.

[12] RAGAB H M,EL MAKSOUD N A,AMIN M A,et al. Performance of serum CD163 as a marker of fibrosis in patients with NAFLD[J]. Diabetes Metab Syndr,2021,15(1):87-92.

[13] ROSSO C,KAZANKOV K,YOUNES R,et al. Crosstalk between adipose tissue insulin resistance and liver macrophages in non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol,2019,71(5):1012-1021.

[14] XIE P L,YAO B L,HUANG D,et al. Soluble CD163 and CD163 expression on monocytes associated with chronic hepatitis B inflammation and HBsAg loss[J]. J Clin Transl Hepatol,2022,10(6):1059-1067.

[15] CAIROLI V,DE MATTEO E,CASCIATO P,et al. The performance of soluble CD163 as a non-invasive biomarker of liver damage in chronically HCV and HCV/HIV infected subjects[J]. PLoS One,2022,17(7):e0270911.

[16] LAURSEN T L,WONG G L H,KAZANKOV K,et al. Soluble CD163 and mannose receptor associate with chronic hepatitis B activity and fibrosis and decline with treatment[J]. J Gastroenterol Hepatol,2018,33(2):484-491.

[17] ZHANG Y,HUANG C K,NIE Y,et al. Soluble CD163 is a predictor of mortality in patients with decompensated cirrhosis[J]. Front Med (Lausanne),2021,8:698502.

[18] FOUAD R,HAMZA I,KHAIRY M,et al. Role of serum soluble CD163 in the diagnosis, risk of bleeding, and prognosis of Gastro-Esophageal varices in cirrhotic patients[J]. J Interferon Cytokine Res,2017,37(3):112-118.

[19] HOLLAND-FISCHER P,GRØNBAEK H,SANDAHL T D,et al. Kupffer cells are activated in cirrhotic portal hypertension and not normalised by TIPS[J]. Gut,2011,60(10): 1389-1393.