

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.08.010

血清 CHI3L1、HA 及超声弹性成像参数与慢性乙型肝炎患者发生显著性肝纤维化的关系*

李 静,王小华,于翠玲,谭 烨,温赐祥[△]

珠海市中西医结合医院超声医学科,广东珠海 519000

摘 要:目的 分析血清壳多糖 3 样蛋白 1(CHI3L1)、透明质酸(HA)、超声弹性成像参数与慢性乙型肝炎(CHB)患者发生显著性肝纤维化的关系。**方法** 选取 2020 年 8 月至 2023 年 9 月该院收治的 190 例 CHB 患者作为研究对象,根据是否为显著性肝纤维化,将患者分为观察组和对照组。采用超声仪获取超声弹性成像参数肝脏硬度值(LSM)、剪切波速度(Cs),采用酶联免疫吸附试验检测血清 CHI3L1 水平,采用免疫比浊法检测血清 HA 水平。采用 Pearson 相关分析观察组血清 CHI3L1、HA 水平及超声弹性成像参数与基于 4 因子的纤维化指数(FIB-4)、天冬氨酸转氨酶与血小板计数比值(APRI)的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 CHB 患者发生显著性肝纤维化的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CHI3L1、HA 联合超声弹性成像参数对 CHB 患者发生显著性肝纤维化的预测价值。**结果** 肝纤维化 F0 期 9 例,F1 期 74 例,F2 期 54 例,F3 期 43 例,F4 期 10 例。83 例患者纳入对照组,107 例患者纳入观察组。观察组 FIB-4、APRI、血清 CHI3L1、HA 水平及 LSM、Cs 高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,观察组血清 CHI3L1、HA 水平及 LSM、Cs 与 FIB-4、APRI 均呈正相关($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 CHI3L1、HA 水平升高,LSM 增大,Cs 增快是 CHB 患者发生显著性肝纤维化的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,4 项指标联合预测的曲线下面积大于血清 CHI3L1、HA、LSM、Cs 单独预测($Z=3.942$ 、 3.705 、 3.597 、 3.481 , $P<0.05$)。**结论** 血清 CHI3L1、HA 联合超声弹性成像参数 LSM、Cs 对 CHB 患者发生显著性肝纤维化的预测价值较高,可为疾病预测提供可靠的依据。

关键词:慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 壳多糖 3 样蛋白 1; 透明质酸; 超声弹性成像

中图法分类号:R512.6;R445.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)08-1055-06

The relationship between serum CHI3L1, HA, ultrasound elastomeric parameters and significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B*

LI Jing, WANG Xiaohua, YU Cuiling, TAN Ye, WEN Cixiang[△]

Department of Ultrasound Medicine, Zhuhai Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Zhuhai, Guangdong 519000, China

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between serum chitinase 3-like protein 1 (CHI3L1), hyaluronic acid (HA), ultrasound elastomeric parameters and significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** A total of 190 CHB patients admitted to the hospital from August 2020 to September 2023 were selected as the research subjects. According to whether they had significant liver fibrosis, the patients were divided into observation group and control group. Ultrasound was applied to obtain parameters such as liver stiffness value (LSM) and Cs, enzyme linked immunosorbent assay was applied to detect serum CHI3L1 level, immunoturbidimetry was applied to detect serum HA level. Pearson correlation analysis was applied to analyze the correlation between serum CHI3L1, HA levels, ultrasound elastography parameters and fibrosis index based on the 4 factor (FIB-4), aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) in the observation group. Multivariate Logistic regression analysis was applied to analyze the influencing factors of significant liver fibrosis in CHB patients. Receiver operating characteristic curve was plotted to analyze the diagnostic efficacy of serum CHI3L1, HA levels, and ultrasound elastography parameters for significant liver fibrosis in CHB patients. **Results** There were 9 cases of liver fibrosis in F0 stage, 74 cases in F1 stage, 54 cases in F2 stage, 43 cases in F3 stage, and 10 cases in F4 stage. A total of 83 patients were included in the con-

* 基金项目:2023 年广东省珠海市社会发展领域科技计划项目(2320004000338)。

作者简介:李静,女,副主任医师,主要从事超声医学相关方向的研究。 [△] 通信作者,E-mail:wencixiang88@aliyun.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20250326.2114.004.html\(2025-03-27\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20250326.2114.004.html(2025-03-27))

trol group, and 107 patients were included in the observation group. The FIB-4, APRI, serum CHI3L1, HA levels, LSM and Cs in the observation group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The Pearson correlation analysis results showed that serum levels of CHI3L1, HA, LSM, Cs were positively correlated with FIB-4 and APRI in observation group ($P<0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that elevated levels of serum CHI3L1 and HA, increased LSM, and accelerated Cs were risk factors for significant liver fibrosis in CHB patients ($P<0.05$). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve predicted by the combination of 4 indicators was larger than that predicted by serum CHI3L1, HA, LSM and Cs alone ($Z=3.942, 3.705, 3.597, 3.481; P<0.05$). **Conclusion** Serum CHI3L1 and HA combined with ultrasound elastography parameters LSM and Cs have a high predictive value for the occurrence of significant liver fibrosis in CHB patients, which can provide a reliable basis for disease prediction.

Key words: chronic hepatitis B; liver fibrosis; chitinase 3-like protein 1; hyaluronic acid; ultrasound elastography

慢性乙型肝炎(CHB)作为临床常见的肝脏疾病,是由乙型肝炎病毒(HBV)感染所致的一种慢性疾病,因肝内共价闭合环状DNA的存在,HBV无法从感染的肝细胞中完全清除^[1]。肝纤维化可由CHB进展而来,存在肝纤维化的CHB患者极有可能进一步进展为肝硬化和肝细胞癌^[2]。因此,对肝纤维化的准确评估对CHB患者的预后、监测和管理至关重要。诊断肝纤维化的“金标准”为肝组织活检,但该检查是一种有创检查,可能导致部分并发症的发生,因此患者接受程度低,需进一步探索新的标志物^[3]。超声弹性成像具有简单、非侵入性和可重复性等优点,可通过测量肝组织的硬度,评估肝纤维化程度,但在不同报道中其诊断能力差别较大^[4-5]。因此,CHB管理仍然需要更可靠、非侵入性和具有成本效益的生物标志物辅助诊断。随着分子研究方法的发展,已经确定了与CHB自然史和抗病毒治疗有效性相关的几种生物标志物,传统的血清学生物标志物包括血清HBV DNA和乙型肝炎表面抗原(HBsAg)滴度,二者均可预测肝硬化和肝细胞癌发生风险,然而在检测不到HBV DNA和HBsAg的患者中,仍可能发生肝纤维化、肝硬化甚至肝细胞癌^[6]。因此,仍然需要探索有效的生物标志物。透明质酸(HA)是基质的主要成分之一,也是用于评估肝纤维化严重程度的重要指标^[7]。壳多糖3样蛋白1(CHI3L1)是由HA和肝素结合而成的一种凝集酶,在多种哺乳动物细胞中广泛表达,且参与多种肝脏疾病的发生、发展进程^[8]。本研究分析了血清CHI3L1、HA联合超声弹性成像参数对CHB患者发生显著性肝纤维化的预测价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年8月至2023年9月本院收治的190例CHB患者作为研究对象。年龄21~68岁,平均(35.66±10.40)岁。纳入标准:(1)符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》^[9]中CHB的诊断标准;(2)临床资料完整;(3)年龄≥18岁;(4)CHB

病程≥6个月;(5)进行过穿刺病理检查。排除标准:(1)孕产妇;(2)合并精神障碍;(3)合并免疫系统异常、严重心脑血管疾病;(4)伴有慢性肾脏疾病或其他重要器官疾病;(5)有其他嗜肝病毒感染、甲型肝炎、脂肪肝、酒精性肝病、代谢性肝病或其他肝脏疾病;(6)合并肝癌或其他恶性肿瘤。本研究已通过本院医学伦理委员会审核批准(2020642301),且患者均已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 病理学检查 穿刺取肝组织,将其固定并进行石蜡包埋、切片、染色处理,在显微镜下对肝组织进行病理学诊断。肝纤维化分期的诊断标准:无纤维化为F0期;纤维隔未形成,但门静脉区纤维组织增多为F1期;伴有少许纤维隔形成,且门静脉区纤维组织增多为F2期;硬化结节未形成,但形成大部分纤维隔为F3期;早期肝硬化为F4期。F0、F1期为非显著性肝纤维化,F2、F3、F4期为显著性肝纤维化。根据是否为显著性肝纤维化,将患者分为观察组和对照组。

1.2.2 基本资料及生物化学指标收集 收集CHB患者年龄、性别、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、合并高血压、CHB病程、CHB家族史等基本资料。同时收集血红蛋白、清蛋白、球蛋白、白细胞计数、丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、天冬氨酸转氨酶(AST)、γ-谷氨酰转转移酶(GGT)、总胆红素(TBIL)水平及基于4因子的纤维化指数(FIB-4)和AST与血小板计数(PLT)比值(APRI)等生物化学指标。 $FIB-4=(\text{年龄} \times AST)/(\text{PLT} \times ALT)^{1/2}$, $APRI=(AST/AST \text{ 正常上限值}) \times 100/PLT$ 。

1.2.3 血清CHI3L1、HA水平检测 收集CHB患者入组时空腹静脉血5 mL置于EP管中,静置1 h后以3 000 r/min离心10 min(离心半径为18 cm),取上层血清存放于EP管中,并保存于-80℃冰箱中备用。采用酶联免疫吸附试验[试剂盒购自上海谷研实业有限公司,货号:GOY-(elisa)-13610]检测血清

CHI3L1 水平。采用免疫比浊法(试剂盒购自上海羽哌生物科技有限公司,货号:YDLC-10969)检测血清 HA 水平,检测仪器为美国 Molecular Devices 公司生产的 SpectraMax iD5 酶标仪。具体操作步骤按照试剂盒说明书执行。

1.2.4 超声弹性成像检测 采用迈瑞 Resona R9T 彩色多普勒超声诊断仪对患者进行超声弹性成像,探头型号为 SC6-1U,探头频率为 5.0 MHz。检查时患者取仰卧位,充分暴露检查部位,右上肢举过头顶,将超声探头置于患者右侧腋前线至中线 5~9 肋间隙,在二维灰阶超声无伪像区启动弹性成像的功能,采样框位于右肝前叶下段距肝包膜 1 cm 处,检测时避开血管和胆囊,采样框中设置 10 mm 直径的感兴趣区,当大部分感兴趣区被均匀填充后采集图像,得到基于剪切波弹性成像的参数肝脏硬度值(LSM)、剪切波速度(Cs)。检查均由同一名具有 5 年以上工作经验的超声科医师完成。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 23.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析观察组血清 CHI3L1、HA 水平及超声弹性成像参数与 FIB-4、APRI 的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 CHB 患者发生显著性肝纤维化的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CHI3L1、HA 联合超声弹性成像参数对 CHB 患者发生显著性肝纤维化的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床资料在 2 组中比较 肝纤维化 F0 期 9 例, F1 期 74 例, F2 期 54 例, F3 期 43 例, F4 期 10 例。83 例患者纳入对照组, 107 例患者纳入观察组。观察组 FIB-4、APRI 高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 临床资料在 2 组中比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]				
项目	对照组 ($n=83$)	观察组 ($n=107$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	35.42±10.16	35.81±9.74	0.269	0.789
性别(男)	68(81.93)	86(80.37)	0.073	0.786
BMI(kg/m ²)	22.96±2.97	23.01±2.98	0.115	0.909
吸烟史(有)	55(66.27)	75(70.09)	0.317	0.573
饮酒史(有)	10(12.05)	14(13.08)	0.045	0.831
合并高血压	12(14.46)	18(16.82)	0.197	0.658
CHB 病程(年)	5.06±1.12	5.11±1.24	0.287	0.774
CHB 家族史(有)	37(44.58)	45(42.06)	0.121	0.728
血红蛋白(g/L)	140.15±16.89	137.92±14.85	0.967	0.335
清蛋白(g/L)	40.15±5.76	39.27±5.08	1.117	0.266

续表 1 临床资料在 2 组中比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]				
项目	对照组 ($n=83$)	观察组 ($n=107$)	t/χ^2	P
球蛋白(g/L)	29.41±5.26	30.37±5.93	1.162	0.247
白细胞计数($\times 10^9/L$)	5.07±1.46	4.98±1.52	0.412	0.681
ALT(U/L)	45.43±10.24	48.67±12.51	1.914	0.057
ALP(U/L)	117.76±28.19	120.41±27.55	0.651	0.516
AST(U/L)	50.81±12.74	52.69±12.36	1.026	0.306
GGT(U/L)	48.75±12.03	51.92±12.94	1.727	0.086
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	16.87±3.95	17.26±4.19	0.652	0.515
FIB-4	1.19±0.31	2.25±0.48	17.483	<0.001
APRI	0.52±0.16	1.10±0.25	18.408	<0.001

2.2 2 组血清 CHI3L1、HA 水平及超声弹性成像参数比较 观察组血清 CHI3L1、HA 水平及 LSM、Cs 高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组血清 CHI3L1、HA 水平及超声弹性成像参数比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	n	CHI3L1 (ng/mL)	HA ($\mu\text{g/L}$)	LSM (kPa)	Cs (m/s)
对照组	83	90.75±18.14	96.31±15.13	9.27±2.12	1.38±0.32
观察组	107	135.42±30.26	127.45±22.41	17.09±5.35	2.04±0.43
t		11.889	10.879	12.567	11.693
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 观察组血清 CHI3L1、HA 水平及超声弹性成像参数与 FIB-4、APRI 的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示, 观察组血清 CHI3L1、HA 水平及 LSM、Cs 与 FIB-4、APRI 均呈正相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 观察组血清 CHI3L1、HA 水平及超声弹性成像参数与 FIB-4、APRI 的相关性分析				
指标	FIB-4		APRI	
	r	P	r	P
CHI3L1	0.512	<0.001	0.527	<0.001
HA	0.515	<0.001	0.531	<0.001
LSM	0.507	<0.001	0.509	<0.001
Cs	0.523	<0.001	0.522	<0.001

2.4 CHB 患者发生显著性肝纤维化的多因素 Logistic 回归分析 以 CHB 患者是否发生显著性肝纤维化(是=1, 否=0)为因变量, 将表 1、2 中差异有统计学意义的指标, FIB-4、APRI、CHI3L1、HA、LSM、Cs (均原值输入)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 血清 CHI3L1、HA 水平升高, LSM 增大, Cs 增快是 CHB 患者发生显著性肝纤维化的危险

因素($P<0.05$)。构建模型: $\text{logit}(P)=-8.126+1.046\times X_{\text{CHI3L1}}+1.000\times X_{\text{HA}}+1.079\times X_{\text{LSM}}+0.933\times X_{\text{Cs}}$ 。见表 4。

表 4 CHB 患者发生显著性肝纤维化的多因素 Logistic 回归分析						
因素	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI	P
FIB-4	0.044	0.126	0.122	1.045	0.816~1.338	0.727
APRI	0.120	0.114	1.100	1.127	0.901~1.409	0.294
CHI3L1	1.046	0.227	21.215	2.845	1.823~4.439	<0.001
HA	1.000	0.326	9.401	2.717	1.434~5.147	0.002
LSM	1.079	0.302	12.775	2.943	1.628~5.319	<0.001
Cs	0.933	0.320	8.493	2.541	1.357~4.758	0.004
常量	-8.126	1.327	9.876	4.615	—	—

注:—表示无数据。

2.5 血清 CHI3L1、HA 及超声弹性成像参数对 CHB 患者发生显著性肝纤维化的预测价值 将观察组作为阳性对照,对照组作为阴性对照,绘制 ROC 曲

线,结果显示,血清 CHI3L1、HA、LSM、Cs 单独及 4 项指标联合预测 CHB 患者发生显著性肝纤维化的曲线下面积(AUC)分别为 0.842、0.835、0.854、0.862、0.995,4 项指标联合预测的 AUC 大于血清 CHI3L1、HA、LSM、Cs 单独预测的 AUC($Z=3.942、3.705、3.597、3.481,P<0.05$)。见图 1、表 5。

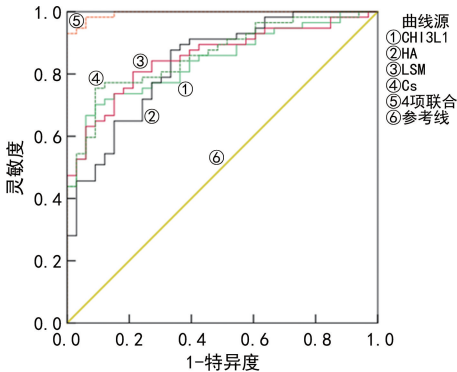


图 1 血清 CHI3L1、HA 及超声弹性成像参数预测 CHB 患者发生显著性肝纤维化的 ROC 曲线

表 5 血清 CHI3L1、HA 及超声弹性成像参数对 CHB 患者发生显著性肝纤维化的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
CHI3L1	0.842	0.762~0.921	109.91 ng/mL	84.23	60.68	0.45	<0.05
HA	0.835	0.751~0.919	112.94 $\mu\text{g/L}$	87.76	66.74	0.55	<0.05
LSM	0.854	0.777~0.931	14.16 kPa	84.27	63.68	0.48	<0.05
Cs	0.862	0.787~0.936	1.65 m/s	82.57	63.61	0.46	<0.05
4 项联合	0.995	0.986~0.999	—	80.77	97.96	0.79	<0.05

注:—表示无数据。

2.6 典型 CHB 患者肝脏病理结果及超声弹性成像结果 典型 CHB 患者肝脏病理结果见图 2,超声弹性成像结果见图 3。图 2 中 F4 期患者肝脏病理结果显示硬化结节已形成,周围可见宽大疏松的纤维间隔,结节边界不整齐,可形成塌陷区。图 3 中 F4 期患者超声弹性成像结果显示,患者病灶区与周围组织呈均匀的绿色或病灶区呈杂乱的蓝绿相间。

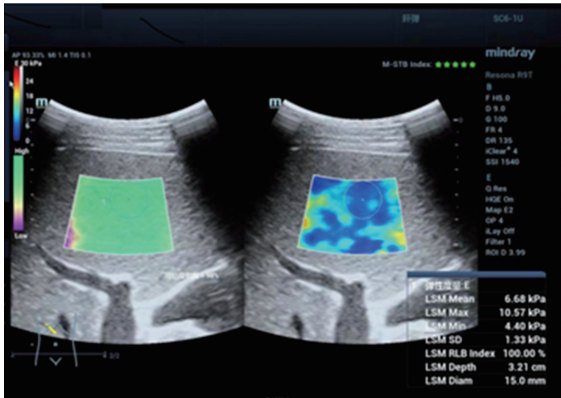


图 3 F4 期早期肝硬化患者超声弹性成像结果

3 讨论

肝脏是人体新陈代谢的主要器官,在机体内发挥储存肝糖原、抗氧化、合成分泌性蛋白等重要作用^[10]。当各类病因引起慢性肝损伤时,肝脏内细胞外基质包括胶原蛋白的过度积聚和增生,引起肝纤维化^[11]。严重肝纤维化可能会进一步发展为肝硬化、门静脉高压、肝衰竭,进而导致肝功能受损和肝脏结构发生异常改变,甚至需要进行肝移植^[12]。肝纤维化是肝硬化

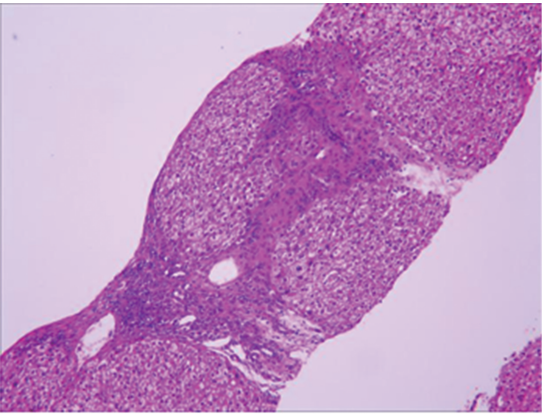


图 2 F4 期 CHB 患者肝脏病理结果(苏木精-伊红染色, 200 $\times$)

早期必经阶段,是 1 个缓慢且动态的过程^[13]。因此,早期发现肝纤维化病变可能对减缓疾病进展有重要作用。此外,准确评估肝纤维化程度对决定治疗药物的选取、疗效评估和预后评估均有重要意义。

目前,诊断肝纤维化的非侵入性方法已成为临床研究热点,其中 FIB-4、APRI 均是用于评估肝脏纤维化等肝脏病变的常用血清学指标模型^[14-15]。且本研究 Pearson 相关分析结果显示,观察组血清 CHI3L1、HA 水平及 LSM、Cs 与 FIB-4、APRI 均呈正相关($P<0.05$),提示血清 CHI3L1、HA 及 LSM、Cs 可能同样具有评估肝纤维化的作用。尽管在既往研究中 FIB-4、APRI 已被广泛提出应用于肝纤维化的评估^[14-15],但本研究发现,相较于血清 CHI3L1、HA、FIB-4、APRI 并非 CHB 患者发生显著性肝纤维化的影响因素,因此未采用 2 种模型进行进一步的研究。可能是由于 FIB-4、APRI 模型中相关指标易受其他肝外疾病的影响。本研究与既往研究的差异可能是由于纳入病例数偏少,且通过进一步国内外文献检索发现,FIB-4、APRI 在肝纤维化诊断中的结论也不尽相同^[14-15],今后需增加样本量进行验证研究。

超声弹性成像已成为肝纤维化临床评估的首选非侵入性成像技术,可大致分为 2 类:应变弹性成像和剪切波弹性成像,应变弹性成像评估响应外部机械力的组织变形,剪切波弹性成像原理为声辐射力用于产生微米距离的组织位移,进而导致垂直剪切波的形成和传播^[4]。其中 LSM 代表肝硬度值,其数值越大则表示肝组织纹理越多,纤维化程度越严重。Cs 快慢取决于肝组织密度,因此可根据 Cs 变化来评估肝组织硬度,进而评估肝纤维化程度^[16]。骆欢等^[17]研究表明,LSM 诊断进展性肝纤维化的 AUC 为 0.841,本研究结果与其基本一致。陈然等^[18]研究表明,LSM 可作为肝纤维化发生的独立预测指标。尽管本研究中 LSM、Cs 对 CHB 患者发生显著性肝纤维化的预测价值较高,灵敏度均 $>80.00\%$,然而二者预测特异度均较低。其可能是由于超声弹性成像检测时感兴趣区的选取对结果的影响较大,对操作者的经验和技术要求较高,因此结果准确率有差异,需和其他指标联合使用。

血清生物标志物检测作为一类重要的无创检测方法,以其安全、方便、可重复、更容易被接受等特点在临床上得到了广泛的讨论和应用。肝纤维化的血清生物标志物可分为 I 类(直接)和 II 类(间接)标志物。然而,不同研究的血清生物标志物诊断效率仍然不同。CHI3L1 可参与细胞增殖、分化、凋亡等过程,且与炎症反应、血管生成及细胞外基质重构等过程密切相关^[19]。在肝脏中,CHI3L1 会参与肝细胞外基质重构、肝脏炎症,进而导致肝纤维化的发生^[20]。目前

将血清 CHI3L1 水平检测单独用于诊断肝纤维化严重程度的研究较多,但与其他指标联合诊断的研究相对较少。朱缘圆等^[21]研究表明,CHB 伴肝纤维化患者血清 CHI3L1 水平升高,其诊断肝纤维化的 AUC 为 0.895。本研究结果发现,血清 CHI3L1 预测 CHB 患者发生显著性肝纤维化的 AUC 为 0.842,与上述结果基本一致,推测发生显著性肝纤维化的 CHB 患者血清中 CHI3L1 水平升高的机制可能为:CHB 患者体内 HBV 感染等病理因素造成与炎症有关的 CHI3L1 水平显著升高,部分患者体内无法正常代谢,使得 CHI3L1 水平进一步升高,CHI3L1 通过参与肝脏内肝细胞外基质重构、肝脏炎症,促进肝纤维化的发生、发展。HA 主要在肝脏中合成和降解,其水平变化可准确反映肝细胞损害程度和肝纤维化程度,慢性活动性肝炎和肝纤维化发生时,HA 水平均显著升高,且内皮细胞受体减少使得 HA 降解减少,HA 即可通过侧枝分流进入体循环^[22]。本研究结果发现,血清 HA 预测 CHB 患者发生显著性肝纤维化的 AUC 为 0.835,与张浩等^[23]研究结果中的 0.842 基本一致。分析认为发生显著性肝纤维化的 CHB 患者,其体内肝细胞损害程度增加,内皮细胞受体减少导致 HA 的降解异常,HA 水平不断升高并随着侧枝分流进入体循环,因此发生显著性肝纤维化的 CHB 患者血清中 HA 水平显著升高。然而 CHI3L1、HA 的 ROC 曲线分析结果证实,使用单一生物标志物的性能有待进一步提高,分析认为目前无创血清标志物的使用侧重于排除疾病,而对疾病的进一步严重程度分类可能较为局限,因为即使单独采用血清指标 CHI3L1、HA 筛选出具有显著性肝纤维化高风险人群,仍需进行额外的检测来证实,需和临床影像检测联合使用,综合判定。

血清 CHI3L1、HA 和弹性成像参数 LSM、Cs 在预测 CHB 患者发生显著性肝纤维化时的特异度均有限。将 4 项指标联合预测 CHB 患者发生显著性肝纤维化的效能明显提高,AUC 可达 0.995,优于血清 CHI3L1、HA 和 LSM、Cs 单独预测($Z=3.942$ 、 3.705 、 3.597 、 3.481 , $P<0.05$),且联合预测有较高的特异度,达 97.96%,对临床具有重要参考价值。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 CHI3L1、HA 水平升高,LSM 增大,Cs 增快是 CHB 患者发生显著性肝纤维化的危险因素($P<0.05$),再次提示上述指标与 CHB 患者发生显著性肝纤维化的关系密切,其指标检测值大小可一定程度反映患者疾病变化,当上述指标均高于各自最佳截断值时,CHB 患者发生显著肝纤维化的风险较高,对于此类患者,需嘱咐其定期进行腹部超声监测,以防肝硬化及肝细胞的发生。

综上所述,血清 CHI3L1、HA 对预测 CHB 患者

发生显著性肝纤维化有重要价值,若与超声弹性成像参数 LSM、Cs 联合检查可进一步提高预测效能。本研究具有操作简便、无创且准确率高的优势。但本研究仍存在如下不足:样本量偏少,F0 期和 F4 期患者较少,因此未能进一步分层研究;未能动态检测 CHB 患者血清 CHI3L1、HA 水平变化进而评估其在疾病监测中的作用。今后将进一步纳入更多样本,进而为诊断 CHB 患者肝纤维化程度提供更为准确、可靠的依据。

参考文献

[1] OGUNNAIKE M,DAS S,RAUT S S,et al. Chronic hepatitis B infection; new approaches towards cure[J]. *Bio-molecules*,2023,13(8):1208.

[2] LOUREIRO D,TOUT I,NARGUET S,et al. Mitochondrial stress in advanced fibrosis and cirrhosis associated with chronic hepatitis B,chronic hepatitis C,or nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*,2023,77(4):1348-1365.

[3] SONG L,ZHAO L,DENG J Q,et al. Staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B using two-dimensional shear wave elastography based on histopathological findings:a prospective multicenter study[J]. *Quant Imaging Med Surg*,2023,13(4):2376-2387.

[4] OZTURK A,OLSON M C,SAMIR A E,et al. Liver fibrosis assessment:MR and US elastography[J]. *Abdom Radiol (NY)*,2022,47(9):3037-3050.

[5] FERRAIOLI G,BARR R G. Ultrasound liver elastography beyond liver fibrosis assessment[J]. *World J Gastroenterol*,2020,26(24):3413-3420.

[6] INOUE T,TANAKA Y. Novel biomarkers for the management of chronic hepatitis B[J]. *Clin Mol Hepatol*,2020,26(3):261-279.

[7] ASAD T,AAMIR M,HAROON Z H,et al. Association of serum hyaluronic acid and laminin with polymerase chain reaction findings in hepatitis C patients[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*,2021,31(5):528-531.

[8] BAO J F,OUYANG Y,QIAO L,et al. Serum CHI3L1 as a biomarker for non-invasive diagnosis of liver fibrosis[J]. *Discov Med*,2022,33(168):41-49.

[9] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. *中华肝脏病杂志*,2019,27(12):938-961.

[10] JI D,CHEN Y,BI J F,et al. Entecavir plus BIEJIA-RU-Angan compound reduces the risk of hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2022,77(6):1515-1524.

[11] WANG C Y,ZHENG L L,LI Y,et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B; a dual-task convolutional neural network

(DtCNN) model based on ultrasound shear wave elastography[J]. *J Clin Transl Hepatol*,2022,10(6):1077-1085.

[12] SAAB S,PHAM N,WU W,et al. Spontaneous seroclearance is associated with lower liver fibrosis in treatment-naïve chronic hepatitis B patients[J]. *Dig Dis Sci*,2022,67(11):5309-5314.

[13] KALKAN Ç,YILMAZ Y,ERDOĞAN B D,et al. Non-invasive fibrosis markers for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis delta[J]. *J Viral Hepat*,2023,30(5):406-416.

[14] YANG R R,GUI X E,KE H N,et al. Accuracy of FIB-4 and APRI scores compared to transient elastography for liver fibrosis in patients with HIV and HBV co-infection[J]. *Int J STD AIDS*,2023,34(1):18-24.

[15] MOOSAVY S H,EFTEKHAR 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.

[16] IDOBE-FUJII Y,OMOSO R,FUJII S,et al. Normal values of combinational elastography in adult liver; the influence of age[J]. *J Med Ultrason* (2001),2021,48(2):207-213.

[17] 骆欢,钟晓,何学森,等. 无创检测指标诊断慢性乙型肝炎患者进展性肝纤维化的价值比较[J/OL]. *中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生*,2023,16(8):112-115.

[18] 陈然,吴隼. 剪切波弹性成像与门静脉血流动力学参数对慢性肝炎肝纤维化的诊断价值[J]. *影像研究与医学应用*,2023,7(12):47-49.

[19] LI Y,LI C,ZHANG L,et al. Serum CHI3L1 as a diagnostic marker and risk factor for liver fibrosis in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *Am J Transl Res*,2022,14(6):4090-4096.

[20] HUANG Q Y,WU J H,HUANG C S,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.

[21] 朱缘圆,陈敏,樊燕,等. 血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 在诊断慢性乙型肝炎肝纤维化中的价值[J]. *检验医学与临床*,2021,18(19):2853-2855,2858.

[22] REWISHA E,SALMAN T,ALHADDAD O,et al. Hyaluronic acid as a potential marker for assessment of fibrosis regression after direct acting antiviral drugs in chronic hepatitis C patients[J]. *Clin Exp Hepatol*,2021,7(3):320-327.

[23] 张浩,常建东,陈小燕. 超声弹性成像结合血清学指标诊断慢性乙型肝炎患者肝纤维化价值评价[J]. *实用肝脏病杂志*,2020,23(5):642-645.