

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.06.016

血清 GP73、HMGB1、FLP1、sST2 与慢性乙型病毒性肝炎患者 HBV-DNA 载量、肝功能及肝纤维化标志物的相关性分析

刘俊香¹, 毕泗朕²

1. 山东省滨州市中医医院检验科, 山东滨州 256600; 2. 山东省济南市平阴县中医医院检验科, 山东济南 250400

摘要:目的 研究血清高尔基体蛋白 73(GP73)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、纤维蛋白原样蛋白 1(FLP1)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)与慢性乙型病毒性肝炎(CHB)患者乙型肝炎病毒-脱氧核糖核酸(HBV-DNA)载量、肝功能指标及肝纤维化标志物的相关性。**方法** 选择滨州市中医医院 2021 年 2 月至 2022 年 2 月收治的 166 例 CHB 患者作为研究对象。测定所有患者的 HBV-DNA 载量,并根据 HBV-DNA 载量的差异分为低载量组、中载量组、高载量组。另选取同期健康体检人员 60 例作为健康对照组。检测并比较各组肝功能指标水平、肝纤维化标志物水平,以及血清 GP73、HMGB1、FLP1、sST2 水平。以 Spearman/Pearson 相关分析血清 GP73、HMGB1、FLP1、sST2 与 HBV-DNA 载量、肝功能指标及肝纤维化标志物的相关性。**结果** 低载量组 76 例,中载量组 50 例,高载量组 40 例。低载量组、中载量组、高载量组血清 GP73、HMGB1 及 sST2 水平均高于健康对照组($P < 0.05$);且随着 HBV-DNA 载量的增加,GP73、HMGB1 及 sST2 水平升高($P < 0.05$)。低载量组、中载量组、高载量组血清 FLP1 水平均低于健康对照组($P < 0.05$);且随着 HBV-DNA 载量的增加,FLP1 水平下降($P < 0.05$)。中载量组、高载量组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)及 γ -谷氨酰转移酶(GGT)水平均高于低载量组($P < 0.05$),且高载量组 ALT、AST 及 GGT 水平高于中载量组($P < 0.05$)。中载量组、高载量组透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)及Ⅳ型胶原(CⅣ)水平均高于低载量组($P < 0.05$),且高载量组 HA、LN 及 CⅣ水平均高于中载量组($P < 0.05$)。血清 GP73、HMGB1、sST2 与 CHB 患者 HBV-DNA 载量、ALT、AST、GGT、HA、LN、CⅣ水平均呈正相关($r > 0, P < 0.05$),而血清 FLP1 与 CHB 患者 HBV-DNA 载量、ALT、AST、GGT、HA、LN、CⅣ水平呈负相关($r < 0, P < 0.05$)。**结论** 血清 GP73、HMGB1、FLP1、sST2 水平可有效反映 CHB 患者的 HBV-DNA 载量、肝功能和肝纤维化情况。

关键词:慢性乙型病毒性肝炎; 高尔基体蛋白 73; 高迁移率族蛋白 B1; 纤维蛋白原样蛋白 1; 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白; HBV-DNA 载量; 肝功能; 肝纤维化

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)06-0787-05

Analysis on correlations between serum GP73, HMGB1, FLP1 and sST2 with HBV-DNA load, liver function and markers of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis type B

LIU Junxiang¹, BI Sizhen²

1. Department of Clinical Laboratory, Binzhou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Binzhou, Shandong 256600, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Pingyin County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250400, China

Abstract: **Objective** To study the correlation between serum Golgi protein 73 (GP73), high mobility group protein B1 (HMGB1), fibrin original protein 1 (FLP1) and soluble growth stimulation expression gene 2 protein (sST2) with HBV-DNA load, liver function and markers of liver fibrosis in the patients with chronic viral hepatitis type B (CHB). **Methods** A total of 166 cases of CHB admitted and treated in Binzhou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine from February 2021 to February 2022 were selected. The HBV-DNA load of all patients was determined. The patients were divided into the low load group, medium load group and high load group according to the difference of HBV-DNA load. Other 60 healthy persons undergoing physical examination at the same time were selected as the healthy control group. The levels of serum GP73, HMGB1, FLP1 and sST2, liver function index and liver fibrosis markers in each group were detected and compared among the four groups. The Spearman/Pearson correlation was used to analyze the correlations between

作者简介:刘俊香,女,副主任技师,主要从事分子生物学方面的研究。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230113.0934.001.html\(2023-01-16\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230113.0934.001.html(2023-01-16))

the above four serological indicators with HBV-DNA load, liver function and liver fibrosis markers.

Results There were 76 cases in the low load group, 50 cases in the medium load group and 40 cases in the high load group. The levels of serum GP73, HMGB1 and sST2 in the low load group, medium load group and high load group were higher than those in the healthy control group ($P < 0.05$); moreover the levels of GP73, HMGB1 and sST2 were increased with the increase of HBV-DNA load ($P < 0.05$). The serum FLP1 level in the low load group, medium load group and high load group was lower than that in the healthy control group ($P < 0.05$); moreover with the increase of HBV-DNA load, the FLP1 level was decreased ($P < 0.05$). The alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and γ -glutamyltransferase (GGT) levels in the medium load group and high load group were higher than those in the low load group ($P < 0.05$). The levels of hyaluronic acid (HA), laminin (LN) and type IV collagen (CIV) in the medium load group and high load group were higher than those in the low load group ($P < 0.05$), and the levels of HA, LN and CIV in the high load group were higher than those in the medium load group ($P < 0.05$). Serum GP73, HMGB1 and sST2 were positively correlated with HBV-DNA load, ALT, AST, GGT, HA, LN, CIV level in CHB patients ($r > 0$, $P < 0.05$), while serum FLP1 was negatively correlated with HBV-DNA load, ALT, AST, GGT, HA, LN, CIV level in CHB patients ($r < 0$, $P < 0.05$).

Conclusion Serum GP73, HMGB1, FLP1 and sST2 levels could effectively reflect the HBV-DNA load, liver function and liver fibrosis degree of CHB patients.

Key words: chronic hepatitis B; Golgi protein 73; high mobility group protein B1; fibrin original protein 1; soluble growth stimulation expression gene 2 protein; HBV-DNA loads; liver function; liver fibrosis

慢性乙型病毒性肝炎(CHB)主要是指因乙型肝炎病毒(HBV)感染引发的一种慢性感染性肝病,如不予以及时、有效的治疗,可能进展成肝纤维化,最终导致肝硬化甚至肝癌的发生^[1-2]。HBV-脱氧核糖核酸(HBV-DNA)载量、肝功能及肝纤维化标志物均是目前临床上用来诊断CHB以及评估病情严重程度的重要指标^[3-4]。然而,HBV-DNA载量检查费用较高,肝功能指标则存在特异度及灵敏度不高的缺陷,肝纤维化标志物无法对CHB实施早期诊断。因此,寻求更为经济、可靠的生物学指标实现对CHB病情的评估以及肝纤维化的判定具有极其重要的意义。高尔基体蛋白73(GP73)是广泛存在于高尔基体的跨膜蛋白之一,与肝癌的发生密切相关^[5-6]。高迁移率族蛋白B1(HMGB1)是一种具备免疫调控功能的细胞因子,可用来评估肝脏损伤程度^[7-8]。纤维蛋白原样蛋白1(FLP1)属于特异性促肝增殖因子之一,在肝细胞增殖以及肝保护过程中起着至关重要的作用^[9-10]。可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)可通过与白细胞介素(IL)-33结合,继而介导系统性炎症反应^[11-12]。鉴于此,本文通过研究血清GP73、HMGB1、FLP1、sST2与CHB患者HBV-DNA载量、肝功能及肝纤维化标志物的相关性,旨在为临床诊断提供数据支持,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择滨州市中医医院2021年2月至2022年2月收治的166例CHB患者为研究对象。CHB患者中男104例,女62例;年龄34~78岁,平均(58.32±10.57)岁;病程1~16年,平均(6.12±

1.30)年;体质指数19~32 kg/m²,平均(23.19±2.10)kg/m²。纳入标准:(1)所有患者的诊断均符合《慢性乙型肝炎防治指南:2010年版》^[13]中所制定的相关诊断标准;(2)入组前12个月内未接受抗炎或(和)免疫抑制剂治疗;(3)年龄18~80岁。排除标准:(1)心、肺等脏器功能严重障碍者;(2)神志异常或伴有精神疾病者;(3)合并器质性疾病者;(4)正参与其他研究者;(5)丙型或丁型病毒性肝炎者;(6)合并血液系统疾病、免疫系统疾病或恶性肿瘤者;(7)伴有可能对本研究结果产生影响的疾病者。另选取同期健康体检人员60例作为健康对照组。健康对照组中男36例,女24例;年龄33~78岁,平均(58.41±10.62)岁。本研究所有受试者均已签署知情同意书,滨州市中医医院医学伦理委员会已批准本研究。

1.2 方法 (1)HBV-DNA载量检测:采集所有CHB患者的空腹静脉血5 mL,进行离心处理(离心半径10 cm,离心速率为3 000 r/min,离心10 min),获取血清保存备用。检测方式为聚合酶链反应(PCR)结合荧光探针的体外扩增技术,首先进行DNA的提取,随后遵循试剂盒说明书完成相关操作。相关试剂盒购自广州中山大学达安基因股份有限公司。其中上游引物序列为5'-ATCCTGCTGCTATGCCTCATCTT-3',下游引物序列为5'-ACAGTGGGGAAAGCCCTACGAA-3';探针引物序列:5'-TGGCTCAGTTTACTAGTGCCATTG-3'。将所有患者根据HBV-DNA载量的差异分成低载量组(HBV-DNA载量≤10⁵ copy/mL)、中载量组(HBV-DNA载量在>10⁵~10⁷ copy/mL)、高载量组(HBV-DNA载

量 $>10^7$ copy/mL)。(2)血清 GP73、HMGB1、FLP1、sST2 检测:分别于所有患者入院后翌日、健康体检人员体检当日采集清晨空腹静脉血 4 mL,离心处理(离心半径 10 cm,离心速率为 3 000 r/min,离心 10 min)后,获取血清保存至 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中备用待检。GP73、HMGB1、FLP1、sST2 检测方法均为酶联免疫吸附试验,按照试剂盒说明书进行操作,相关试剂盒购自美国 Bio Rad 公司。(3)肝功能检测:相关指标有丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)以及 γ -谷氨酰转移酶(GGT),采用全自动生化分析仪完成检测。(4)肝纤维化标志物检测:相关指标有透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)及Ⅳ型胶原(CⅣ),检测方法均为放射免疫法,按照试剂盒说明书进行操作,相关试剂盒由北京泰格科信生物有限公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计学软件进行数据分析。呈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,多组间比较行单因素方差分析。计数资料以例数、率表示,比较采用 χ^2 检

验。以 Spearman/Pearson 相关分析血清 GP73、HMGB1、FLP1、sST2 与 CHB 患者 HBV-DNA 载量、肝功能及肝纤维化标志物的相关性。检验标准 $\alpha=0.05$ (均为双侧检验),以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 GP73、HMGB1、FLP1 以及 sST2 水平对比 根据 HBV-DNA 载量的差异将所有患者分为低载量组 76 例、中载量组 50 例、高载量组 40 例。低载量组、中载量组、高载量组血清 GP73、HMGB1 及 sST2 水平均高于健康对照组,且中载量组、高载量组血清 GP73、HMGB1 及 sST2 水平高于低载量组,高载量组血清 GP73、HMGB1 及 sST2 水平高于中载量组,差异均有统计学有意义($P<0.05$)。低载量组、中载量组、高载量组血清 FLP1 水平均低于健康对照组,且中载量组、高载量组血清 FLP1 水平低于低载量组,高载量组血清 FLP1 水平低于中载量组,差异均有统计学有意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 GP73、HMGB1、FLP1 以及 sST2 水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	GP73(ng/mL)	HMGB1(pg/mL)	FLP1(ng/mL)	sST2(ng/mL)
低载量组	76	42.33±5.93 ^a	6.09±1.48 ^a	78.45±10.46 ^a	12.24±3.14 ^a
中载量组	50	61.53±7.48 ^{ab}	7.44±2.06 ^{ab}	72.01±8.51 ^{ab}	18.61±4.08 ^{ab}
高载量组	40	77.61±10.36 ^{abc}	8.72±2.14 ^{abc}	63.46±7.89 ^{abc}	34.26±6.21 ^{abc}
健康对照组	60	23.26±3.26	4.54±1.02	94.89±12.51	7.05±1.51
<i>F</i>		605.380	58.485	86.147	453.033
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组相比,^a $P<0.05$;与低载量组相比,^b $P<0.05$;与中载量组相比,^c $P<0.05$ 。

2.2 不同 HBV-DNA 载量组肝功能指标水平比较 中载量组、高载量组 ALT、AST 及 GGT 水平均高于低载量组,且高载量组 ALT、AST 及 GGT 水平高于中载量组,差异均有统计学有意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同 HBV-DNA 载量组肝功能指标水平对比($\bar{x}\pm s$,U/L)

组别	<i>n</i>	ALT	AST	GGT
低载量组	76	99.12±6.12	104.74±8.66	74.26±12.48
中载量组	50	127.45±8.66 ^a	136.36±11.37 ^a	100.40±20.17 ^a
高载量组	40	152.50±10.41 ^{ab}	158.22±15.10 ^{ab}	123.68±23.56 ^{ab}
<i>F</i>		594.420	316.683	102.363
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与低载量组相比,^a $P<0.05$;与中载量组相比,^b $P<0.05$ 。

2.3 不同 HBV-DNA 载量组 HA、LN 以及 CⅣ水平对比 中载量组、高载量组 HA、LN 以及 CⅣ水平均高于低载量组,且高载量组 HA、LN 以及 CⅣ水平高

于中载量组,差异均有统计学有意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同 HBV-DNA 载量组 HA、LN 以及 CⅣ水平对比($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	HA	LN	CⅣ
低载量组	76	70.94±7.62	71.68±10.73	61.55±10.20
中载量组	50	75.25±10.37 ^a	78.94±14.15 ^a	70.57±13.11 ^a
高载量组	40	83.15±17.25 ^{ab}	88.25±16.33 ^{ab}	80.12±15.28 ^{ab}
<i>F</i>		15.001	20.566	29.847
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与低载量组相比,^a $P<0.05$;与中载量组相比,^b $P<0.05$ 。

2.4 血清 GP73、HMGB1、FLP1、sST2 与 CHB 患者 HBV-DNA 载量、肝功能指标及肝纤维化标志物的相关性分析 经 Spearman/Pearson 相关性分析可得:血清 GP73、HMGB1、sST2 与 CHB 患者 HBV-DNA 载量、ALT、AST、GGT、HA、LN、CⅣ水平均呈正相关($r>0$, $P<0.05$),而血清 FLP1 与 CHB 患者

HBV-DNA 载量、ALT、AST、GGT、HA、LN、CIV 水平呈负相关($r<0, P<0.05$)。见表 4。

表 4 血清 GP73、HMGB1、FLP1、sST2 与 CHB 患者 HBV-DNA 载量、肝功能指标及肝纤维化标志物的相关性分析

指标	GP73		HMGB1		FLP1		sST2	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
HBV-DNA 载量	0.679	<0.001	0.682	<0.001	-0.625	<0.001	0.646	<0.001
ALT	0.639	<0.001	0.673	<0.001	-0.625	<0.001	0.634	<0.001
AST	0.629	<0.001	0.605	<0.001	-0.626	<0.001	0.618	<0.001
GGT	0.610	<0.001	0.619	<0.001	-0.590	<0.001	0.621	<0.001
HA	0.605	<0.001	0.649	<0.001	-0.625	<0.001	0.582	<0.001
LN	0.666	<0.001	0.610	<0.001	-0.630	<0.001	0.535	0.003
CIV	0.636	<0.001	0.625	<0.001	-0.656	<0.001	0.614	<0.001

3 讨 论

HBV-DNA 载量检测是目前临床应用较为广泛的评价病毒复制活跃程度的指标之一,亦是 CHB 患者治疗适应证以及评估疗效的指标^[14-16]。然而,该指标存在一定的局限性,加上部分患者出现 HBV 突变,从而难以获得真实的病毒复制情况,降低了病毒载量检查的特异度以及准确度^[17-18]。因此,寻求一种更为准确、特异的无创性血清学标志物显得尤为重要,亦是临床研究的热点。这在针对有明显肝纤维化的 CHB 患者实施抗病毒治疗中至关重要^[19-20],亦是减缓病情发展以及降低相关并发症发生风险的关键,因此寻求可准确反映肝纤维化程度的生化指标具有极其重要的意义。

本文结果发现,CHB 患者血清 GP73、HMGB1、sST2 水平均呈异常高表达,而 FLP1 水平呈异常低表达,且随着 HBV-DNA 载量的增加,上述各项指标水平升高或降低。GP73 主要是由 400 个氨基酸构成的相对分子质量约为 73×10^3 的Ⅱ型跨膜糖蛋白,正常情况下存在高尔基复合体上,且在正常肝脏中仅在胆管上皮细胞中表达,在肝脏发生损伤时,肝脏细胞和血清中的 GP73 水平异常升高^[21-22]。HMGB1 通路在机体内炎症反应过程中具有促进炎症反应的作用^[23-24]。FLP1 属于肝源性生长因子之一,可促进正常肝细胞增殖,在机体内往往以同源二聚体的形式发挥自身局部促肝细胞增殖的活性^[25-26]。sST2 属于白细胞介素(IL)-33 的重要受体,在 HBV 感染时 IL-33 会被释放至细胞外,继而导致 IL-4 及 IL-13 等大量细胞因子分泌,进一步引起 Th1/Th2 的失衡,从而引起炎症反应,加速肝脏功能损害^[11,27]。其中侯丽娟等^[28]的一项研究发现,血清 sST2 与 CHB 患者病情严重程度有关,这可为本研究结果提供佐证。此外,随着 CHB 患者 HBV-DNA 载量的增加,患者的肝功能损伤程度以及肝纤维化程度加剧。分析其原因,HBV-DNA 载量的增加往往反映了病毒复制程度的加剧,患者长期处于持续感染状态之下,肝组织炎症

程度增加,继而促进了病情进展^[29]。随着 HBV-DNA 载量的增加,CHB 患者 ALT、AST 及 GGT 水平逐渐升高。分析其原因,可能是 ALT、AST 及 GGT 均是临床上反映肝功能的生物学指标,随着 HBV-DNA 载量的增加,肝脏受损程度加剧,继而导致 ALT、AST 及 GGT 表达异常。与此同时,随着 HBV-DNA 载量的增加,CHB 患者肝纤维化程度加剧,这可能和 HBV-DNA 载量越高其活性越强有关,继而对肝脏造成持续损害,促进了肝纤维化。另外,经 Spearman/Pearson 相关分析可得:血清 GP73、HMGB1、sST2 与 ALT、AST、GGT、HA、LN、CIV 均呈正相关,而血清 FLP1 和上述相关指标呈负相关。这提示了血清 GP73、HMGB1、FLP1、sST2 可辅助评估 CHB 患者肝功能以及肝纤维化,同时也说明这 4 项指标在 CHB 患者病情发展过程中起着至关重要的作用。其中 GP73、HMGB1、sST2 均有一定的促进病情进展的作用,随着其水平的升高,会加重 HBV 对肝功能的损害;而 FLP1 具有肝保护作用,可通过自分泌途径刺激肝细胞增殖,因此在肝脏再生过程中其水平升高。由此推测,实际工作中可通过对血清 GP73、HMGB1、sST2 及 FLP1 水平进行联合检测,从而为 CHB 的诊断和病情判定提供参考依据。

综上所述,CHB 患者血清 GP73、HMGB1、sST2 水平均呈异常高表达,而 FLP1 水平呈异常低表达,且这 4 项血清学指标可有效评估 CHB 患者的 HBV-DNA 载量、肝功能和肝纤维化,继而指导临床 CHB 患者治疗方案的制订以及实施,从而达到改善 CHB 患者预后的目的。

参考文献

[1] INOUE T,KUSUMOTO S,IIO E,et al. Clinical efficacy of a novel,high-sensitivity HBcrAg assay in the management of chronic hepatitis B and HBV reactivation[J]. J Hepatol,2021,75(2):302-310.
[2] TAN M,BHADORIA A S,CUI F,et al. Estimating the proportion of people with chronic hepatitis B virus infec-

- tion eligible for hepatitis B antiviral treatment worldwide: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(2): 106-119.
- [3] ZHANG Z Q, SHI B S, LU W, et al. Quantitative HBcrAg and HBcAb versus HBsAg and HBV DNA in predicting liver fibrosis levels of chronic hepatitis B patients[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2020, 43(9): 526-536.
- [4] 李艳芳, 杨雪梅, 罗萍, 等. 乙型病毒性肝炎患者血清 HBV-LP 与 HBV-DNA 水平表达的相关性及临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(2): 353-356.
- [5] ATILLA A, TASKIN M H, KAZAK Z, et al. GP73 level in patients with chronic hepatitis B: Relationship with liver biopsy, levels of ALT, AST and HBV DNA[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2022, 65(1): 55-58.
- [6] WEI M, XU Z, PAN X, et al. Serum GP73: an additional biochemical marker for liver inflammation in chronic HBV infected patients with normal or slightly raised ALT[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1170.
- [7] HU Y B, HU D P, FU R Q. Correlation between high mobility group box-1 protein and chronic hepatitis B infection with severe hepatitis B and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis[J]. *Minerva Med*, 2017, 108(3): 268-276.
- [8] 杨新英, 康富标. 慢性乙型肝炎及肝硬化患者血清高迁移率蛋白 B1 水平变化及临床意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(9): 1901-1904.
- [9] VAN TONG H, VAN BA N, HOAN N X, et al. Soluble fibrinogen-like protein 2 levels in patients with hepatitis B virus-related liver diseases[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 553-554.
- [10] ZHANG Y, QIAO H X, ZHOU Y T, et al. Fibrinogen-like-protein 1 promotes the invasion and metastasis of gastric cancer and is associated with poor prognosis[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 1465-1472.
- [11] YUAN W, MEI X, ZHANG Y Y, et al. High expression of Interleukin-33/ST2 predicts the progression and poor prognosis in chronic hepatitis B patients with hepatic flare[J]. *Am J Med Sci*, 2020, 360(6): 656-661.
- [12] 李健, 李连文. 血清甘胆酸及可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白水平与慢性乙型肝炎患者病毒载量的相关性[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(21): 12-14.
- [13] 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: 2010 年版[J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(2): 168-179.
- [14] SVICHER V, SALPINI R, PIERMATTEO L, et al. Whole exome HBV DNA integration is independent of the intra-hepatic HBV reservoir in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *Gut*, 2021, 70(12): 2337-2348.
- [15] DE RIDDER F, SONNEVELD M J, LENZ O, et al. Mean HBsAg decline at week 24 of PEG-IFN-based treatment predicts subsequent rate of HBsAg clearance-suggesting a valuable endpoint for early development HBV trials[J]. *J Viral Hepat*, 2021, 28(11): 1563-1569.
- [16] CAREY I, GERSCH J, WANG B, et al. Pregenomic HBV RNA and hepatitis B core-related antigen predict outcomes in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients suppressed on nucleos(t)ide analogue therapy[J]. *Hepatology*, 2020, 72(1): 42-57.
- [17] 罗艳. Pre S1、HBV-DNA 及乙肝五项指标对乙型肝炎肝脏纤维化诊断的临床价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(1): 53-57.
- [18] 杜波, 高小丽. 慢性乙型肝炎患者 HBV-DNA 载量与血清 microRNA-122、ALT 的相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(24): 86-90.
- [19] 刘娇, 刘青. 慢性乙型肝炎患者血清分泌体 miR-122、miR-146 a 表达与 HBV-DNA 载量的相关性[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(10): 976-979.
- [20] XIAO P, CHEN Q F, YANG Y L, et al. Serum soluble interleukin-2 receptor levels in patients with chronic hepatitis B virus infection and its relation with anti-HBc[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(3): 482-484.
- [21] 刘沁雨, 常越. 血清 GP73 与 PYGO₂ 对已长期抗病毒治疗慢性乙型肝炎肝硬化的诊断价值[J]. *山东医药*, 2020, 60(29): 64-66.
- [22] WEI M, XU Z, PAN X, et al. Serum GP73 -an additional biochemical marker for liver inflammation in chronic HBV infected patients with normal or slightly raised ALT[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1170-1171.
- [23] 姚传霞. 高迁移率蛋白-1 的生物学特性及其在 HBV 相关肝病发生、发展和治疗中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(12): 2788-2792.
- [24] CHENG L S, LI J, LIU Y, et al. HMGB1-induced autophagy: a new pathway to maintain Treg function during chronic hepatitis B virus infection[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(5): 381-394.
- [25] LIU X H, QI L W, ALOLGA R N, et al. Implication of the hepatokine, fibrinogen-like protein 1 in liver diseases, metabolic disorders and cancer: the need to harness its full potential[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(1): 292-300.
- [26] ZHU C L, YAN W M, ZHU F, et al. Fibrinogen-like protein 2 fibroleukine expression and its correlation with disease progression in murine hepatitis virus type 3-induced fulminant hepatitis and in patients with severe viral hepatitis B[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(44): 6936-6940.
- [27] XIE L, LIAO G, CHEN H, et al. Elevated expression of serum soluble ST2 in clinical relapse after stopping long-term nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 640-641.
- [28] 侯丽娟, 李玉华. 血清 IL-33 和 sST2 表达水平与慢性乙型肝炎患者病情相关性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(10): 1513-1516.
- [29] ZHANG X, AN X, SHI L, et al. Baseline quantitative HBcAb strongly predicts undetectable HBV DNA and RNA in chronic hepatitis B patients treated with entecavir for 10 years[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 13389-13390.