

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.17.027

乙型肝炎肝硬化患者血清 sICAM-1、IL-6、IL-18 及 TNF- α 水平的表达及临床意义*

熊伟¹ 费润欢^{2 Δ} 周克湘¹ 张迁¹ 李小燕¹

(1 重庆医科大学附属第三医院消化内科 重庆 401120; 2 陆军军医大学西南医院全军消化病研究所 重庆 400038)

摘要 目的:检测乙型肝炎肝硬化患者血清可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-18(IL-18)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,并探讨其临床意义。**方法:**选取2017年1月至2019年6月我院收治的乙型肝炎肝硬化患者82例作为研究组,同期健康体检者80例作为对照组。比较研究组和对照组及不同Child-Pugh分级乙型肝炎肝硬化患者血清sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 、肝功能指标血浆谷丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白(ALB)水平,并分析各指标之间的相关性。**结果:**研究组血清sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 和血浆ALT水平分别为(820.78 $\pm$ 85.73)ng/mL、(41.71 $\pm$ 13.24)ng/mL、(119.85 $\pm$ 45.56)pg/mL、(52.23 $\pm$ 22.24)ng/L、(155.20 $\pm$ 56.27)U/L,显著高于对照组的(175.51 $\pm$ 41.82)ng/mL、(6.67 $\pm$ 2.23)ng/mL、(68.71 $\pm$ 23.24)pg/mL、(5.65 $\pm$ 1.28)ng/L、(15.65 $\pm$ 5.23)U/L($P<0.05$),血浆ALB水平显著低于对照组[(27.69 $\pm$ 4.32)g/L vs (45.16 $\pm$ 5.65)g/L]($P<0.05$)。随Child-Pugh分级的升高,乙型肝炎肝硬化患者血清sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 和血浆ALT水平逐渐升高,血浆ALB水平逐渐降低($P<0.05$)。乙型肝炎肝硬化患者血清sICAM-1、IL-6、IL-18及TNF- α 水平与血浆ALT水平呈正相关(P 均 <0.05),与血浆ALB水平呈负相关(P 均 <0.05),乙型肝炎肝硬化患者血清sICAM-1与IL-6、IL-18及TNF- α 呈正相关(P 均 <0.05)。**结论:**乙型肝炎肝硬化患者血清sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 水平异常升高,与Child-Pugh分级和肝功能有关,检测血清sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 可能为乙型肝炎肝硬化的诊断和病情严重程度的判断提供依据。

关键词:乙型肝炎;肝硬化;sICAM-1;IL-6;IL-18;TNF- α

中图分类号:R512.62;R575.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)17-3321-04

Expression and Clinical Significance of Serum sICAM-1, IL-6, IL-18 and TNF- α in Patients with Hepatitis B and Cirrhosis*

XIONG Wei¹, FEI Run-huan^{2 Δ} , ZHOU Ke-xiang¹, ZHANG Qian¹, LI Xiao-yan¹

(1 Department of Gastroenterology, The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 401120, China;

2 Institute of Digestive Diseases of Whole Army, Southwest Hospital of Army Medical University, Chongqing, 400038, China)

ABSTRACT Objective: To measured the levels of serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18) and tumor necrosis factor - α (TNF- α) in patients with hepatitis B and cirrhosis, and to explore their clinical significance. **Methods:** 82 patients with hepatitis B and cirrhosis who were admitted to our hospital from January 2017 to June 2019 were selected as the study group, and 80 healthy people in the same period as the control group. The levels of serum sICAM-1, IL-6, IL-18, TNF- α , ALT and ALB were compared between the study group and the control group, as well as the patients with different Child-Pugh grades of hepatitis B and cirrhosis, and the correlation between the indexes was analyzed. **Results:** The levels of sICAM-1, IL-6, IL-18, TNF- α and plasma ALT in the study group were (820.78 $\pm$ 85.73)ng/mL, (41.71 $\pm$ 13.24)ng/mL, (119.85 $\pm$ 45.56)pg/mL, (52.23 $\pm$ 22.24)ng/L, (155.20 $\pm$ 56.27)U/L, which were significantly higher than (175.51 $\pm$ 41.82)ng/mL, (6.67 $\pm$ 2.23)ng/mL, (68.71 $\pm$ 23.24)pg/mL, (5.65 $\pm$ 1.28)ng/L, (15.65 $\pm$ 5.23)U/L in the control group ($P<0.05$), and the levels of plasma ALB in the study group were significantly lower than those in the control group [(27.69 $\pm$ 4.32)U/L vs (45.16 $\pm$ 5.65)U/L]($P<0.05$). With the increase of Child-Pugh grade, the levels of serum sICAM-1, IL-6, IL-18, TNF- α and plasma ALT increased, and plasma ALB decreased ($P<0.05$). The levels of serum sICAM-1, IL-6, IL-18 and TNF- α in patients with hepatitis B and cirrhosis were positively correlated with plasma ALT (all $P<0.05$), negatively correlated with plasma ALB (all $P<0.05$). The levels of serum sICAM-1 in patients with hepatitis B and cirrhosis were positively correlated with IL-6, IL-18 and TNF- α ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of sICAM-1, IL-6, IL-18 and TNF- α in serum of patients with hepatitis B and cirrhosis are increased abnormally, which are related to Child-Pug grade and liver function. The detection of serum sICAM-1, IL-6, IL-18 and TNF- α may provide a basis for the diagnosis of hepatitis B and cirrhosis and the judgment of the severity of the disease.

* 基金项目:重庆市教委科学技术研究项目(KJQN201701303)

作者简介:熊伟(1982-),男,本科,主治医师,研究方向:消化道疾病诊治,E-mail: 153536698@qq.com

Δ 通讯作者:费润欢(1983-),男,本科,副主任医师,研究方向:消化道肿瘤诊治,E-mail: ferdinand2001@163.com

(收稿日期:2019-11-26 接受日期:2019-12-21)

Key words: Hepatitis B; Cirrhosis; sICAM-1; IL-6; IL-18; TNF- α

Chinese Library Classification(CLC): R512.62; R575.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)17-3321-04

前言

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起的一种传染性疾病,根据世界卫生组织的报道,全球慢性HBV感染者超过3亿人,其中我国约有HBV感染者1.5亿人^[1]。在对HBV感染史的研究发现,乙型肝炎患者如不给予有效治疗,大部分可演变为肝硬化、肝癌等严重疾病,严重者导致患者死亡^[2]。对乙型肝炎肝硬化患者早期进行诊断和评估对于改善患者预后具有重要意义。目前,关于乙型肝炎肝硬化的发病机制仍未完全明确,研究表明^[3],炎症损伤、细胞外基质异常改变和纤维细胞转化在乙型肝炎肝硬化发生、发展中起到重要作用。可溶性细胞间黏附分子-1(Soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)是免疫球蛋白超家族成员,在肝细胞损伤中发挥重要作用^[4]。白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)和白细胞介素-18(Interleukin-18, IL-18)是两种重要的白细胞介素,是介导免疫应答和免疫反应的重要分子^[5,6]。肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)是一种有单核巨噬细胞分泌的细胞因子,也是导致肝细胞损伤的重要细胞因子^[7,8]。本次研究分析了乙型肝炎肝硬化患者血清sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 、谷丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)、白蛋白(Albumin, ALB)水平,旨在为乙型肝炎肝硬化的诊断和治疗提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月至2019年6月我院收治的乙型肝炎肝硬化患者82例作为研究组,纳入标准:(1)所有患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南诊断标准》^[9],且经肝组织穿刺活检证实为肝硬化;(2)患者初次就诊,入组前未进行抗病毒治疗;(3)患者对研究知情同意,病历资料完整。排除标准:(1)入组前3个月内应用免疫抑制剂;(2)合并其他肝炎病毒感染;(3)合并代谢性疾病、内分泌疾病和免疫功能异常者;(4)合并其他病原体

感染者。研究组男性48例,女性34例,年龄28~76岁,平均(42.41 $\pm$ 11.64)岁,Child-Pugh分级:A级21例、B级37例、C级24例,病程3年~8年,平均(5.73 $\pm$ 2.43)年。选择同期健康体检者80例作为对照组,男性46例,女性34例,年龄28~78岁,平均(43.87 $\pm$ 12.12)岁。两组人员年龄与性别比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 标本的采集 研究组患者于入院后次日清晨采集空腹外周静脉血4 mL,对照组于体检当日采集清晨空腹外周静脉血4 mL,每个受试者血液均分两个试管,其中一个试管经3500 r/min离心10 min,离心半径12 cm,分离血清,另一个试管经1000 r/min离心10 min,离心半径12 cm,分离血浆,并储存于-20℃保存备用,集中检测。

1.2.2 血清学指标检查 应用酶联免疫吸附法(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 水平,sICAM-1试剂盒购自上海基免生物有限公司,IL-6、IL-18、TNF- α 试剂盒购自江苏江莱生物科技有限公司,酶标仪为美国Bio Rad公司生产,严格按照说明书进行操作。

1.2.3 肝功能指标的检测 应用贝克曼库尔特AU5300全自动生化检测仪测定血浆谷丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白(ALB)水平,严格按照说明书进行操作。

1.3 统计学方法

数据处理采用SPSS 25.0统计学软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较应用t检验,多组间比较采用单因素方差分析。计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验,应用Pearson相关分析数据的相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 和肝功能指标比较

研究组血清sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 和血浆ALT水平显著高于对照组,血浆ALB水平显著低于对照组($P<0.05$),见表1。

表1 两组血清sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 和肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum sICAM-1, IL-6, IL-18, TNF- α and liver function indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	sICAM-1(ng/mL)	IL-6(ng/mL)	IL-18(pg/mL)	TNF- α (ng/L)	ALT(U/L)	ALB(g/L)
Study group	82	820.78 $\pm$ 85.73	41.71 $\pm$ 13.24	119.85 $\pm$ 45.56	52.23 $\pm$ 22.24	155.20 $\pm$ 56.27	27.69 $\pm$ 4.32
Control group	80	175.51 $\pm$ 41.82	6.67 $\pm$ 2.23	68.71 $\pm$ 23.24	5.65 $\pm$ 1.28	15.65 $\pm$ 5.23	45.16 $\pm$ 5.65
t		33.032	10.144	19.345	14.394	23.947	8.372
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 不同Child-Pugh分级患者血清sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 和肝功能指标比较

随Child-Pugh分级的升高,乙型肝炎肝硬化患者血清sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 和血浆ALT水平逐渐升高,血浆ALB水平逐渐降低,不同Child-Pugh分级乙型肝炎肝硬化患

者血清sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 和血浆ALT、ALB水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 乙型肝炎肝硬化患者血清sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 、肝功能指标的相关性分析

经Pearson相关分析显示,乙型肝炎肝硬化患者血清

sICAM-1、IL-6、IL-18 及 TNF- α 水平与血浆 ALT 水平呈正相关 ($r=0.638, 0.512, 0.516, 0.569, P=0000, 0.000, 0.000, 0.000$), 与血浆 ALB 水平呈负相关 ($r=-0.486, -0.413, -0.402, -0.436, P=0000, 0.012, 0.016, 0.009$), 乙型肝炎肝硬化患者血清 sICAM-1 与 IL-6、IL-18 及 TNF- α 呈正相关 ($r=0.574, 0.532, 0.526, P=0000, 0.000, 0.000$)。

表 2 不同 Child-Pugh 分级乙型肝炎肝硬化患者血清 sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 和肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum sICAM-1, IL-6, IL-18, TNF- α and liver function indexes in patients with liver cirrhosis with different Child-Pugh grades ($\bar{x} \pm s$)

Child-Pugh grades	n	sICAM-1 (ng/ml)	IL-6(ng/ml)	IL-18(pg/ml)	TNF- α (ng/L)	ALT(U/L)	ALB(g/L)
Grade A	21	695.94 $\pm$ 43.29	26.18 $\pm$ 6.78	91.72 $\pm$ 27.33	25.93 $\pm$ 9.32	124.28 $\pm$ 32.21	35.54 $\pm$ 3.34
Grade B	37	816.73 $\pm$ 53.43*	40.38 $\pm$ 9.43*	117.37 $\pm$ 31.43*	50.26 $\pm$ 14.54*	151.28 $\pm$ 36.87*	27.39 $\pm$ 3.25*
Grade C	24	936.27 $\pm$ 58.78**	57.34 $\pm$ 10.37**	148.28 $\pm$ 33.45**	78.29 $\pm$ 18.34**	188.29 $\pm$ 38.78**	21.27 $\pm$ 2.68**
F		102.735	47.392	28.397	35.294	44.251	8.392
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.012

Note: compared with child Pugh Grade A, * $P<0.05$, compared with Child-Pug grade B, ** $P<0.05$.

3 讨论

乙型肝炎发展为肝硬化是一个复杂的病理过程,目前已有研究证实,HBV 并不能直接引起肝细胞的损伤,而是由于 HBV 感染而引发机体免疫反应进而导致肝细胞受损。而机体的免疫失衡则是导致肝硬化发生和发展的重要机制之一^[10,11]。sICAM-1 是一种单链细胞膜糖蛋白,是免疫球蛋白超家族的成员之一^[12]。生理情况下 sICAM-1 主要来自门脉血管内皮细胞和肝窦内皮细胞,而在肝细胞和胆管上皮细胞则多为阴性表达^[13]。当肝脏发生炎症时,肝细胞和胆管上皮细胞及活化的 T 淋巴细胞可以产生大量的 sICAM-1^[14]。研究表明 sICAM-1 可以通过与相应的配体结合,并激活 T 淋巴细胞,在肝细胞损伤中发挥重要的作用^[15]。IL-6 是一种促进机体合成急性蛋白的细胞因子,当机体发生炎症反应时,可以引起血清 IL-6 水平升高,并促进急性蛋白的合成,进一步加重炎症反应^[16]。IL-18 主要由肝 Kupffer 细胞和单核巨噬细胞产生,它可以通过诱导或增强 TNF- α 、IL-2、 γ -干扰素及穿孔素等免疫分子的作用,引起肝细胞炎症反应^[17,18]。Merendino RA 等报道,IL-18 可以诱导肝细胞和胆管上皮细胞产生 sICAM-1,加重肝细胞的炎症损伤^[19]。TNF- α 主要由单核巨噬细胞合成并分泌,它是一种重要的免疫效应细胞因子^[20]。当机体发生免疫反应和免疫损伤时,单核巨噬细胞可以合成大量的 TNF- α ,并通过激活免疫级联反应起到引发炎症反应的作用^[21]。同时有研究表明,TNF- α 还可以参与免疫活性细胞间的免疫效应^[22]。

本研究结果显示研究组血清 sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 和血浆 ALT 水平显著高于对照组,血浆 ALB 水平显著低于对照组。提示 sICAM-1、IL-6、IL-18 及 TNF- α 在乙型肝炎肝硬化发生、发展中起到了重要作用,也提示血清 sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 结合肝功能指标可能对乙型肝炎肝硬化诊断提供帮助。当机体感染 HBV 后,HBV 可以诱发机体产生免疫反应,IL-6、IL-18 表达升高,并进一步诱发免疫级联反应,T 淋巴细胞激活,肝细胞和胆管上皮细胞及活化的 T 淋巴细胞可以产生大量的 sICAM-1,单核巨噬细胞可以合成大量的 TNF- α ,而引起肝细胞坏死,肝功能降低,大量 ALT 释放入血,ALB 合

成降低,肝星状细胞激活,胶原合成增加,导致肝硬化发生^[23,24]。随 Child-Pugh 分级的升高,乙型肝炎肝硬化患者血清 sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 和血浆 ALT 水平逐渐升高,血浆 ALB 水平逐渐降低。也提示各指标对乙型肝炎肝硬化的分级有良好评定作用,sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 、ALT 表达水平越高,ALB 水平越低,表示肝脏损伤程度越为严重。乙型肝炎肝硬化患者血清 sICAM-1、IL-6、IL-18 及 TNF- α 水平与血浆 ALT 水平呈正相关,与血浆 ALB 水平呈负相关,乙型肝炎肝硬化患者血清 sICAM-1 与 IL-6、IL-18 及 TNF- α 呈正相关。肝脏是一个具有特殊内环境的器官,具有独特的免疫微环境,当机体感染 HBV 后,HBV 诱发机体产生免疫反应,IL-6、IL-18 表达升高,会刺激肝脏 Kupffer 细胞增殖、激活 T 淋巴细胞,从而分泌大量的 sICAM-1 和 TNF- α ^[25-27]。sICAM-1、IL-6、IL-18 及 TNF- α 可能相互作用,共同引发肝细胞损伤,促进肝硬化的发展,因此各指标间存在相关性。

目前,临床评定肝硬化程度的诊断主要依据病理组织活检方法,但该方式具有一定的有创性^[28,29]。近年来随着影像技术的发展,瞬时弹性成像检查等影像技术成为肝硬化程度诊断的无创方法,但其影响因素较多^[30]。血清学指标具有操作简单、重复性强、可动态观察等优点,本研究结果提示检测血清 sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 可能为乙型肝炎肝硬化的诊断提供依据。

综上所述,乙型肝炎肝硬化患者血清 sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 水平异常升高。随 Child-Pugh 分级的升高,患者血清 sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 水平也逐渐升高,且与肝功能相关。检测血清 sICAM-1、IL-6、IL-18、TNF- α 可能为乙型肝炎肝硬化的诊断和病情严重程度的判断提供依据。

参考文献(References)

- [1] 李玲丽,刘代忠. 不同程度乙型肝炎肝硬化患者 Ig、血清 sP-selectin、sICAM-1 水平的变化及意义 [J]. 国际免疫学杂志, 2019, 42(4): 387-390
- [2] 王烈,胡义忠,徐秀亮,等. 血清 sP-selectin、sICAM-1 和免疫球蛋白检测对乙型肝炎肝硬化预后评估的意义[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(11): 1699-1705
- [3] Chi X, Xiao H, Shi M, et al. Histological improvement in chronic hep-

- atitis B patients treated with bicyclol: real world experience[J]. BMC Gastroenterol, 2019, 19(1): 88
- [4] Benedicto A, Herrero A, Romayor I, et al. Liver sinusoidal endothelial cell ICAM-1 mediated tumor/endothelial crosstalk drives the development of liver metastasis by initiating inflammatory and angiogenic responses[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 13111
- [5] Labenz C, Toenges G, Huber Y, et al. Raised serum Interleukin-6 identifies patients with liver cirrhosis at high risk for overt hepatic encephalopathy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50(10): 1112-1119
- [6] Wawrocki S, Druszczyńska M, Kowalewicz-Kulbat M, et al. Interleukin 18 (IL-18) as a target for immune intervention [J]. Acta Biochim Pol, 2016, 63(1): 59-63
- [7] Wei Z, Zhao D, Zhang Y, et al. Rosiglitazone ameliorates bile duct ligation-induced liver fibrosis by down-regulating NF- κ B-TNF- α signaling pathway in a PPAR γ -dependent manner[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 519(4): 854-860
- [8] 吴应冬, 周宝勤, 谢群, 等. TNF- α 、CD40 基因多态性与乙型肝炎硬化的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(18): 2215-2218
- [9] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年版)[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 19(3): 1-18
- [10] Yang X, Yang C, Qiu Y, et al. A preliminary study of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in a rat model of liver cirrhosis[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(2): 1203-1211
- [11] Choi JS, Chae DS, Ryu HA, et al. Transplantation of human adipose tissue derived-SVF enhance liver function through high anti-inflammatory property [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2019, 1864(12): 158526
- [12] 蔡丹磊, 黄中伟, 蔡琦, 等. 左氧氟沙星联合舒利迭对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 SAA、TGF- β 1、Copeptin、sICAM-1 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(4): 709-712, 717
- [13] Chen VL, Le AK, Podlaha O, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 is associated with hepatocellular carcinoma risk: multiplex analysis of serum markers[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 11169
- [14] Grzegorzewska AE, Pajzderski D, Sowińska A, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 gene (MCP-1-2518 A/G) polymorphism and serological markers of hepatitis B virus infection in hemodialysis patients[J]. Med Sci Monit, 2014, 30(20): 1101-1116
- [15] Mohsen L, Youssef H, Abdelrahman H, et al. Effect of packed red blood cell transfusion on IL-8 and sICAM-1 in premature neonates at different postnatal ages[J]. Pediatr Neonatol, 2019, 60(5): 537-542
- [16] 宋洁, 韩莹波, 贾胜男, 等. 前列地尔干预乙型肝炎肝硬化患者纤维化指标及对 IL-6、TNF- α 的影响[J]. 肝脏, 2018, 23(8): 702-705
- [17] 孟淑荣, 王山山. 乙型肝炎肝硬化患者血清 B7-H3 和 IL-18 水平变化及其临床意义探讨[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(2): 224-227
- [18] Wang Y, Qiu R, Kong G, et al. Effects of propofol combined with remifentanyl anesthesia on the NO, endothelin and inflammatory cytokines in the plasma of patients with liver cirrhosis during the perioperative period[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(5): 3694-3700
- [19] Merendino RA, Di Pasquale G, Sturniolo GC, et al. Relationship between IL-18 and sICAM-1 serum levels in patients affected by coeliac disease: preliminary considerations [J]. Immunol Lett, 2018, 85(3): 257-260
- [20] 刘德福. 乙型肝炎肝硬化腹水中 TNF- α 表达水平对转归的预测价值研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(6): 800-803
- [21] Liu Y, Jin J, Ji J, et al. Tumor necrosis factor- α -induced protein 8-like 2 mRNA in peripheral blood mononuclear cells is associated with the disease progression of chronic hepatitis B virus infection[J]. Virol J, 2019, 16(1): 120
- [22] 张爱芸, 马娟, 张旭, 等. 自身免疫性肝病患者的血清 IL-17 与 IFN- γ 、TNF- α 及肝功能的相关性研究 [J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(7): 798-802
- [23] Yang Z, Peng Y, Yang S. MicroRNA-146a regulates the transformation from liver fibrosis to cirrhosis in patients with hepatitis B via interleukin-6[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(6): 4670-4676
- [24] Amirpour-Rostami S, Kazemi Arababadi M. IL-18 and IL-1 β Gene Polymorphisms: The Plausible Risk Factors for Chronic Hepatitis B [J]. Viral Immunol, 2019, 32(5): 208-213
- [25] 杨德芬. 肝硬化患者血清 TGF- β 1、IL-10、IL-12 和 IL-18 水平的变化及临床意义[J]. 河北医药, 2013, 35(24): 3732-3734
- [26] Pantović-Stefanović M, Petronijević N, Dunjić-Kostić B, et al. sV-CAM-1, sICAM-1, TNF- α and IL-6 levels in bipolar disorder type I: Acute, longitudinal and therapeutic implications[J]. World J Biol Psychiatry, 2018, 19(2): S41-S51
- [27] Luo XY, Meng XJ, Cao DC, et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stromal cells attenuates liver fibrosis in mice by regulating macrophage subtypes[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 16
- [28] Al-Khabori M, Daar S, Al-Busafi SA, et al. Noninvasive assessment and risk factors of liver fibrosis in patients with thalassemia major using shear wave elastography[J]. Hematology, 2019, 24(1): 183-188
- [29] Bombaci M, Pesce E, Torri A, et al. Novel biomarkers for primary biliary cholangitis to improve diagnosis and understand underlying regulatory mechanisms[J]. Liver Int, 2019, 39(11): 2124-2135
- [30] Khoshpouri P, Habibabadi RR, Hazhirkarzar B, et al. Imaging Features of Primary Sclerosing Cholangitis: From Diagnosis to Liver Transplant Follow-up[J]. Radiographics, 2019, 39(7): 1938-1964