

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.21.002

急性胰腺炎患者血清 STAT3、HMGB1 水平及其临床意义^{*}

刘 波,刘力华[△]

陕西省西安市第三医院急诊科,陕西西安 710000

摘 要:**目的** 探讨急性胰腺炎(AP)患者血清信号转导及转录激活因子 3(STAT3)和高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平及其临床意义。**方法** 选取 2020 年 7 月至 2022 年 7 月于该院就诊的 120 例 AP 患者作为研究组,另选择同期健康体检者 112 例作为对照组。根据急性生理功能与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分,将研究组患者分为轻症 AP 组(MAP 组)74 例和重症 AP 组(SAP 组)46 例。采用 Spearman 相关分析 AP 患者血清 STAT3、HMGB1 水平与 APACHE II 评分的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 STAT3、HMGB1 水平对 AP 早期病情的诊断效能;采用多因素 Logistic 回归分析影响 AP 患者早期病情严重程度的因素。**结果** 研究组血清 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、STAT3、HMGB1 水平显著高于对照组($P<0.05$);MAP 组患者血清 CRP、IL-1 β 、TNF- α 、STAT3、HMGB1 水平显著低于 SAP 组($P<0.05$);AP 患者血清 STAT3、HMGB1 水平与 APACHE II 评分呈正相关($P<0.05$);血清 STAT3 联合 HMGB1 检测评估 AP 患者早期病情严重程度的曲线下面积(AUC)为 0.843,优于 STAT3、HMGB1 单独检测($Z=2.570,1.814, P=0.010,0.035$);STAT3 ≥ 1.46 ng/L、HMGB1 ≥ 2.12 μ g/L、CRP ≥ 22.16 mg/L、IL-1 $\beta\geq 5.43$ pg/mL、TNF- $\alpha\geq 25.49$ ng/L 是 AP 患者早期病情加重的危险因素($P<0.05$)。**结论** STAT3 和 HMGB1 在 AP 患者血清中的表达均上调,与病情的严重程度密切相关,是患者早期病情加重的危险因素,二者联合检测对 AP 患者的早期病情评估价值较高。

关键词:急性胰腺炎; 信号转导及转录激活因子 3; 高迁移率族蛋白 B1; 病情评估

中图法分类号:R576

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)21-3109-05

Serum levels of STAT3、HMGB1 and their clinical significance in patients with acute pancreatitis^{*}

LIU Bo,LIU Lihua[△]

Emergency Department, Xi'an No. 3 Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China

Abstract: Objective To investigate the serum levels of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and high mobility group protein B1 (HMGB1) in patients with acute pancreatitis (AP) and their clinical significance. **Methods** A total of 120 AP patients who visited the hospital from July 2020 to July 2022 were selected as the study group, and 112 healthy subjects underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. According to the results of Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II), the AP patients in the study group were subdivided into mild AP group (MAP group) with 74 cases and severe AP group (SAP group) with 46 cases. Pearson correlation analysis was applied to analyze the correlation between serum STAT3, HMGB1 levels and APACHE II score in AP patients. The ROC curve was plotted to analyze the diagnostic efficiency of serum STAT3 and HMGB1 levels for the early stage of AP. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the severity of early illness in AP patients. **Results** The levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), STAT3 and HMGB1 in the study group were obviously higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of CRP, IL-1 β , TNF- α , STAT3 and HMGB1 in MAP group were obviously lower than those in SAP group ($P<0.05$). The serum STAT3 and HMGB1 levels were positively correlated with APACHE II score in AP patients ($P<0.05$). The AUC of serum STAT3 combined with HMGB1 in assessing the severity of early AP was 0.843, which was better than that of STAT3

^{*} 基金项目:陕西省科技计划项目(2019SF-203)。

作者简介:刘波,男,主治医师,主要从事消化系统疾病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:309556233@qq.com。

and HMGB1 alone ($Z=2.570, 1.814, P=0.010, 0.035$). $STAT3 \geq 1.46$ ng/L, $HMGB1 \geq 2.12$ μ g/L, $CRP \geq 22.16$ mg/L, $IL-1\beta \geq 5.43$ pg/mL and $TNF-\alpha \geq 25.49$ ng/L were the risk factors for the early severity of AP ($P < 0.05$). **Conclusion** STAT3 and HMGB1 are up-regulated in the serum of AP patients, which are closely related to the severity of the disease, they are both risk factors affecting the severity of the early illness of patients, and the combination of the two indicators is of high value in evaluating the early illness of AP patients.

Key words: acute pancreatitis; signal transducer and activator of transcription 3; high mobility group protein B1; disease assessment

急性胰腺炎(AP)是临床急腹症的一种,由于胰腺的内胰酶被激活,胰腺组织出现水肿、出血等炎症反应,其主要临床表现有发热、恶心、呕吐、血胰酶增高,或造成其他功能器官损伤等。大多数患者在患病初期病情较轻,具有一定的自限性。但部分患者可发展为重症 AP,使预后变差,造成较高的病死率^[1]。当 AP 患者发病时,在机体内释放各种炎症介质,增强肠黏膜的通透性,会引发肠源性内毒素血症,加重胰腺的改变,发生“二次打击”,严重时可能造成多个器官功能衰竭或严重的疾病感染^[2]。有研究发现,若在早期对 AP 患者进行准确评估,及时采取有效措施进行治疗,可提高治疗效果,对改善患者预后意义重大^[3]。信号转导及转录激活因子 3(STAT3)表达于机体内多种组织和细胞,其信号通路的异常激活与细胞功能失调有关,可引发免疫反应、细胞凋亡及炎症反应等。有研究已表明 STAT3 的激活多见于 AP、休克复苏等损伤模型^[4]。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是一种新型的促炎性细胞因子,在 AP 的发生和发展中起重要作用^[5]。目前关于血清 STAT3 和 HMGB1 在 AP 患者中的诊断价值研究较少,因此本研究主要探讨 AP 患者血清 STAT3 和 HMGB1 水平与早期病情评估的相关性,旨在为 AP 患者的早期诊断提供新的研究方向和依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 7 月至 2022 年 7 月于西安市第三医院就诊的 120 例 AP 患者作为研究组。纳入标准:(1)符合《中国急性胰腺炎诊治指南》^[6]中有关 AP 的诊断标准;(2)均为首次发病;(3)入院后 24 h 内进行各项指标检测;(4)未进行手术治疗;(5)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他严重器官功能障碍者;(2)有严重免疫缺陷者;(3)哺乳期或妊娠期女性;(4)有凝血功能障碍者。研究组中男 63 例,女 57 例;年龄 32~70 岁,平均(54.76 ± 10.16)岁;体质质量指数(BMI)20~24 kg/m²,平均(22.15 ± 1.44) kg/m²;根据急性生理功能与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分,将 AP 患者分为轻症 AP 组(MAP 组)74 例(APACHE II < 8 分)和重症 AP 组(SAP 组)46 例(APACHE II ≥ 8 分)。另选择同期本

院健康体检者 112 例作为对照组,其中男 58 例,女 54 例;年龄 34~71 岁,平均(55.01 ± 11.03)岁;BMI 20~25 kg/m²,平均(22.43 ± 1.57) kg/m²。研究组与对照组研究对象的性别、年龄及 BMI 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。患者或其家属知晓本研究的目的和意义,并签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会审核并批准。

1.2 方法

1.2.1 血清指标检测 采集 AP 患者入院后 24 h 内及健康体检者体检当天清晨空腹静脉血 5 mL,5 000 r/min 离心 8 min 分离血清,于-80 °C 冰箱中保存备用。采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清 STAT3 和 HMGB1 水平,STAT3 酶联免疫试剂盒(货号:P5159)、HMGB1 酶联免疫试剂盒(货号:P4621)均购自武汉菲恩生物科技有限公司。

1.2.2 一般资料收集 收集所有入组研究对象的一般资料,包括高血压史、糖尿病史、饮酒史。空腹静脉血检测生化指标包括:C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析。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 t 检验;计数资料以例数或率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析 AP 患者血清 STAT3 和 HMGB1 水平与 APACHE II 评分的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 STAT3 和 HMGB1 水平对 AP 早期病情严重程度的诊断价值;采用多因素 Logistic 回归分析影响 AP 患者早期病情严重程度的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组一般资料比较 研究组与对照组有高血压史、糖尿病史、饮酒史患者比例及 HDL-C、LDL-C、TC、TG 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);而研究组 CRP、IL-1 β 、TNF- α 、STAT3、HMGB1 水平显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同严重程度患者血清因子水平比较 MAP

组患者血清 CRP、IL-1β、TNF-α、STAT3、HMGB1 水平显著低于 SAP 组($P<0.05$)。见表 2。

表 1 研究组与对照组一般资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	有高血压史	有糖尿病史	有饮酒史	CRP(mg/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
研究组	120	58(48.33)	66(55.00)	44(36.67)	22.16±4.51	1.36±0.32	2.09±0.51
对照组	110	64(57.14)	50(44.64)	53(47.32)	15.15±3.46	1.48±0.38	1.96±0.56
χ^2/t		1.803	2.486	2.703	13.215	-1.304	1.85
<i>P</i>		0.179	0.115	0.100	<0.001	0.194	0.066

组别	<i>n</i>	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	IL-1β(pg/mL)	TNF-α(ng/L)	STAT3(ng/L)	HMGB1(μg/L)
研究组	120	6.15±1.35	2.01±0.36	5.43±1.66	25.49±6.28	1.46±0.41	2.12±0.69
对照组	110	5.86±1.06	1.92±0.52	2.44±0.58	21.07±6.22	1.05±0.33	1.49±0.36
χ^2/t		1.811	1.541	18.059	5.382	6.317	7.215
<i>P</i>		0.071	0.125	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同严重程度患者血清因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)	IL-1β(pg/mL)	TNF-α(ng/L)	STAT3(ng/L)	HMGB1(μg/L)
MAP 组	74	18.36±3.68	4.51±1.28	22.67±5.29	1.28±0.34	1.86±0.59
SAP 组	46	28.27±5.85	6.91±2.27	30.03±7.87	1.75±0.52	2.54±0.85
<i>t</i>		-11.402	-7.406	-6.127	-5.99	-5.169
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 AP 患者 STAT3、HMGB1 水平与 APACHE II 评分的相关性 Spearman 相关性分析结果显示,AP 患者血清 STAT3、HMGB1 与 APACHE II 评分呈正相关($r=0.364、0.418,P<0.05$)。

2.4 血清 STAT3、HMGB1 单独及联合检测对 AP 患者早期病情的诊断效能 ROC 曲线结果显示,血清 STAT3 和 HMGB1 评估 AP 患者早期病情的曲线下面积(AUC)分别为 0.735、0.771,最佳截断值分别为 1.399 ng/L、1.939 μg/L;二者联合检测诊断 AP 患者早期病情的 AUC 为 0.843,优于 STAT3 和 HMGB1 单独检测($Z=2.570、1.814,P=0.010、0.035$)。见表 3、图 1。

表 3 血清 STAT3、HMGB1 单独及联合检测对 AP 患者早期病情的诊断效能

指标	AUC	特异度 (%)	灵敏度 (%)	最佳截断值	约登指数
STAT3	0.735	78.60	61.70	1.399 ng/L	0.403
HMGB1	0.771	88.40	62.50	1.939 μg/L	0.509
STAT3+HMGB1	0.843	85.70	74.20	—	0.599

注:—表示无数据。

2.5 多因素 Logistic 回归分析影响 AP 患者早期病情严重程度危险因素 分别以 AP 患者血清 STAT3、HMGB1、CRP、IL-1β、TNF-α 均值 1.46 ng/L、2.12 μg/L、22.16 mg/L、5.43 pg/mL、

25.49 ng/L 为截点,将连续变量转化为二分类变量,以 $STAT3\geq 1.46$ ng/L 为高表达、 <1.46 ng/L 为低表达,HMGB1 ≥ 2.12 μg/L 为高表达、 <2.12 μg/L 为低表达,CRP ≥ 22.16 mg/L 为高表达、 <22.16 mg/L 为低表达,IL-1β ≥ 5.43 pg/mL 为高表达、 <5.43 pg/mL 为低表达,TNF-α ≥ 25.49 ng/L 为高表达、 <25.49 ng/L 为低表达。以 AP 患者早期病情严重程度为因变量(重症=1,轻症=0),以 STAT3(高表达=1,低表达=0)、HMGB1(高表达=1,低表达=0);CRP(高表达=1,低表达=0)、IL-1β(高表达=1,低表达=0)、TNF-α(高表达=1,低表达=0)为自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示 $STAT3\geq 1.46$ ng/L、HMGB1 ≥ 2.12 μg/L、CRP ≥ 22.16 mg/L、IL-1β ≥ 5.43 pg/mL、TNF-α ≥ 25.49 ng/L 是 AP 患者早期病情加重的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析影响 AP 患者早期病情的因素

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI	<i>P</i>
HMGB1	0.535	0.164	10.678	1.709	1.239~2.357	0.001
STAT 3	0.279	0.131	4.541	1.322	1.022~1.709	0.033
CRP	0.426	0.216	3.888	1.531	1.002~2.338	0.048
IL-1β	0.251	0.114	4.838	1.285	1.028~1.607	0.028
TNF-α	0.363	0.139	6.803	1.437	1.094~1.887	0.009

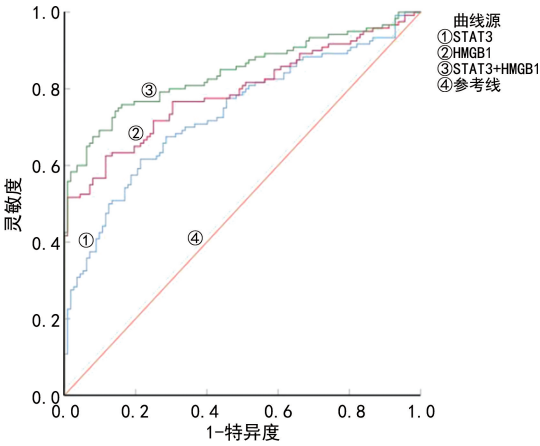


图1 血清 STAT3、HMGB1 单独及联合检测诊断 AP 患者早期病情的 ROC 曲线

3 讨 论

AP 作为临床上常见的急性炎症反应性疾病,研究显示约有 20% 的患者可发展为重症 AP,病死率接近 30%^[7],且该病发展迅速,后期可造成多种器官和功能衰竭及其他并发症,严重影响患者的生命健康和生活质量^[8-9]。早期诊断对于控制病情进展和改善患者预后有十分重要的作用。

STAT3 是一种关键信号分子,能够发挥多种生物学效应,其活化与表皮生长因子(EGFR)、Janus 激酶(JAK)等非受体酪氨酸活化密切相关^[10-11]。陆贝等^[4]研究发现罗格列酮能抑制肺组织 STAT3 的表达,降低早期、晚期炎症因子表达,降低重症胰腺炎的肺损伤。HMGB1 在 AP 患者与动物模型的血清中均能够被检测到,其作为一种重要的促炎性细胞因子,对于维持核小体稳定及基因调节有重要作用,被活化的单核细胞和中性粒细胞能够刺激 HMGB1 加剧患者的炎症反应^[12]。另有研究指出, HMGB1 可能作为早期炎症因子的下游因子参与 AP 发生的炎症反应^[4]。本研究中,研究组血清 STAT3 与 HMGB1 水平高于对照组,重症组血清 STAT3 与 HMGB1 水平高于轻症组, STAT3 ≥ 1.46 ng/L、HMGB1 ≥ 2.12 μ g/L 是 AP 患者早期病情加重的危险因素,提示血清 STAT3 与 HMGB1 的异常表达与 AP 的发生和病情严重程度密切相关。原因可能是 HMGB1 作为促炎性细胞因子,加剧了炎症反应的进程,当 AP 发生时,胰腺细胞水肿、变质渗出,导致损伤的炎症细胞分泌 HMGB1 量增加,激活了炎症级联反应途径,使病情加重,还可以影响 AP 患者的预后^[13]。

CRP 是急性期肝细胞合成的反应蛋白,以糖蛋白的形式存在血液中。临床上常将 CRP 作为评估机体炎症反应严重程度或组织损伤的标志物^[14]。AP 是胰腺的炎症性疾病,炎症反应可累及重症 AP 患者全身,引起 CRP 水平的升高。APACHE II 评分常在入

住重症监护室 24 h 内应用,同样可作为评估重症监护室患者病情与预后的可靠指标^[15]。本研究结果显示,血清 STAT3、HMGB1 与 APACHE II 评分呈正相关,表明血清 STAT3、HMGB1 可作为反映 AP 患者病情严重程度的指标。TNF- α 与 IL-1 β 均是临床上常见的炎症因子,其水平升高可加速炎症因子的释放,增加机体炎症反应,加重病情^[16]。有研究显示, AP 中炎症细胞的局部募集和活化可产生促炎性细胞因子,如 IL-6 和 TNF- α ,这些因子可作为评估 AP 严重程度的标志物,另外,活化的胰腺巨噬细胞在局部组织损伤时释放 TNF- α ,在局部作用下加重 AP,并促进全身 IL-6 释放进而增加毛细血管通透性,最终导致多器官衰竭^[17]。本研究中,研究组患者血清 CRP、TNF- α 、IL-1 β 水平显著高于对照组,且 CRP ≥ 22.16 mg/L、IL-1 β ≥ 5.43 pg/mL、TNF- α ≥ 25.49 ng/L 是 AP 患者早期病情加重的危险因素,提示上述指标的表达上调可能与患者的炎症反应有关,AP 患者炎症细胞从局部招募活化炎症因子进而导致全身炎症反应,增加毛细血管通透性,并促进白细胞黏附和渗出,最终导致 AP 患者多器官衰竭^[17]。本研究 ROC 曲线分析结果表明,血清 STAT3 和 HMGB1 评估 AP 患者早期病情的 AUC 分别为 0.735、0.771,二者联合检测评估 AP 患者早期病情的 AUC 为 0.843,优于 STAT3 和 HMGB1 单独检测,表明血清 STAT3 和 HMGB1 联合检测对 AP 患者早期病情具有良好的评估价值,二者可作为 AP 患者早期病情评估的血清标志物应用于临床,推测二者作用机制可能是 AP 患者受到刺激后,早期炎症细胞和一些胰腺腺泡细胞会招募活化炎症因子并释放大量的 HMGB1 和 STAT3,促进胰腺损伤和促炎性细胞因子的释放并激活浸润免疫相关细胞产生更多的炎症介质,最终导致患者全身炎症反应,加剧 AP 患者的病情^[18]。

综上所述,STAT3 和 HMGB1 在 AP 患者血清中的水平均上调,二者联合检测对于 AP 患者的早期病情评估价值较高,与病情的严重程度密切相关,且是患者早期病情加重的危险因素。本研究的不足之处在于对于血清 STAT3 和 HMGB1 在 AP 患者中的研究机制未进行深入探讨,且所取样本量和样本范围有限,有望在今后的研究中扩大样本量继续深入探讨,以期 AP 的早期诊断提供更有效的科学依据。

参考文献

[1] LINDQUIST J D, VOGELZANG R L. Pelvic artery embolization for treatment of postpartum hemorrhage[J]. Semin Intervent Radiol, 2018, 35(1): 41-47.
[2] 严苹, 柏超, 周翔宇, 等. 急性胰腺炎患者血清 HMGB1、

- TLR4、TLR9、DAO 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2019,59(1):13-15.
- [3] 刘春艳,朱冬梅,谭小勇. 纱条填塞、Bakri 球囊填塞与改良 B-Lynch 缝合术治疗难治性产后出血的疗效比较[J]. 中国医师杂志, 2019,21(6):920-922.
- [4] 陆贝,王京瑞,殷俊杰,等. 罗格列酮对急性胰腺炎大鼠肺组织 HMGB1 和 JAK2/STAT3 信号通路调控的研究[J]. 中国现代医生, 2022,60(14):20-24.
- [5] 王建,高明. 外周血 HMGB1、MCP-1、RDW 动态检测在急性胰腺炎病情严重程度评估中的价值研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020,25(9):1151-1155.
- [6] 李非,曹锋. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J]. 中国实用外科杂志, 2021,41(7):739-746.
- [7] NAG D S,DEMBLA A,MAHANTY P R,et al. Comparative analysis of APACHE- II and P-POSSUM scoring systems in predicting postoperative mortality in patients undergoing emergency laparotomy[J]. World J Clin Cases, 2019,7(16):2227-2237.
- [8] 施建设,郭冰泉,陈佳海,等. 腹腔开放治疗急性胰腺炎合并腹腔间隙综合征的临床疗效和预后影响因素分析[J]. 中华消化外科杂志, 2022,21(4):520-529.
- [9] 崔恬玉,刘瑞霞,阴赓宏. 急性胰腺炎胰酶异常活化和分泌的分子机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2022,38(5):1198-1202.
- [10] 杨小芳. 基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨大承气汤成分大黄酸保护重症急性胰腺炎机制的研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2020.
- [11] 王明蕾,高巧燕,张道强. 微小 RNA-186 上调 Dicer1 抑制乳腺癌细胞 MCF-7 侵袭转移的机制研究[J]. 中国医药, 2020,15(1):67-70.
- [12] 宋超,蔡华忠,周峰,等. 血清 HMGB-1、Mb、CK、IL-6 水平预测急性腹部多发伤病情严重程度的意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2020,23(1):27-30.
- [13] 汪武贵,周勇,李伟,等. 血清高迁移率族蛋白 B1、血小板平均体积在急性胰腺炎患者病情及预后中的价值[J]. 疑难病杂志, 2019,18(7):687-691.
- [14] HERWALD H,EGESTEN A. C-reactive protein: more than a biomarker[J]. J Innate Immun, 2021,13(5):257-258.
- [15] 毕正强,冯雅建,尹成龙. 重症胰腺炎患者 Ranson 评分、APACHE II 评分、PCT 与并发胰腺感染的关系分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022,14(1):91-94.
- [16] 许铎,尹微,王元元,等. 乌司他丁联合血液净化对感染性休克患者炎症因子、心肌损伤、免疫指标的影响[J]. 药物生物技术, 2021,28(2):164-168.
- [17] ERCAN G,ILBAR T R,SOLMAZ A,et al. Examination of protective and therapeutic effects of ruscogenin on cerulein-induced experimental acute pancreatitis in rats[J]. Ann Surg Treat Res, 2019,97(6):271-281.
- [18] LIU D,WEN L,WANG Z,et al. The mechanism of lung and intestinal injury in acute pancreatitis: a review[J]. Front Med (Lausanne), 2022,9:904078-904091.

(收稿日期:2023-01-29 修回日期:2023-06-08)

(上接第 3108 页)

- [11] 赵阳,李烨,赵臣. 替诺福韦酯挽救抗病毒治疗失败的失代偿期乙型肝炎后肝硬化患者疗效分析[J]. 中国全科医学, 2020,23(2):165-169.
- [12] 白月,张辉,王小娟. 恩替卡韦分别联合软肝颗粒、复方鳖甲软肝片治疗乙型肝炎肝硬化代偿期活动期效果研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021,20(4):375-379.
- [13] BANGURA M,MHANGO M,LAVALLE D,et al. Screening, vaccination uptake and linkage to care for hepatitis b virus among health care workers in rural sierra leone[J]. Trop Med Infect Dis, 2021,29(2):171-174.
- [14] 乔新勋. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片对乙型肝炎肝硬化的疗效分析[J]. 山西卫生健康职业学院学报, 2020,30(3):120-122.
- [15] 何宇,李晶,王涛. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗乙型肝炎相关活动性肝硬化临床效果分析[J]. 系统医学, 2021,6(14):72-74.
- [16] ZHOU E,YANG C,GAO Y. Effect of alcohol on the progress of hepatitis B cirrhosis. [J]. Ann Palliat Med, 2021,29(1):281-284.
- [17] 朱海洋,高红伟,韩仙芝,等. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗不同时期慢性乙型肝炎肝硬化疗效及其与趋化因子受体的关系[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021,31(5):405-408.
- [18] 张文良,甘海忠,吴飞,等. 乙型肝炎病毒感染患者病毒载量对血清炎症因子,免疫功能指标及肝功能指标影响[J]. 临床军医杂志, 2020,48(7):112-113.
- [19] CHEN Y P,HUANG L W,LIN X Y,et al. Alanine aminotransferase influencing performances of routine available tests detecting hepatitis B related cirrhosis[J]. J Viral Hepat, 2020,27(7):2881-2887.
- [20] 聂萌,卢文杰,王晶. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化临床研究[J]. 新中医, 2021,53(1):187-190.

(收稿日期:2023-02-22 修回日期:2023-07-11)