

血清 25(OH)D₃、miR-25-3p、CHI3L1 水平与慢性乙型肝炎肝纤维化程度及肝功能的关 系^{*}

李静¹ 李建州¹ 朱娅鸽¹ 杨鑫¹ 陶杰² 南鹏飞³ 赵亚磊¹

(西安交通大学第一附属医院 1. 感染科; 2. 肝胆外科; 3. 病理科, 陕西 西安 710061)

【摘要】 目的 分析血清 25-羟维生素 D₃ [25(OH)D₃]、微小核糖核酸-25-3p (miR-25-3p)、壳多糖酶 3 样蛋白 1 (CHI3L1) 水平与慢性乙型肝炎肝纤维化程度及肝功能的关 系。方法 选取 2021 年 12 月—2022 年 12 月我院收治的 106 例慢性乙型肝炎患者, 依据患者肝纤维化程度(采用 Ishak 评分系统)分为 0~1 级组(30 例)、2~3 级组(41 例)、4~6 级组(35 例); 依据患者肝功能(采用 ChildPugh 分级)分为 A 级组(26 例)、B 级组(42 例)、C 级组(38 例)。比较不同肝纤维化程度各组 25(OH)D₃、miR-25-3p、CHI3L1、脾脏硬度值及肝脏硬度值; 比较不同肝功能各组 25(OH)D₃、miR-25-3p、CHI3L1、肝纤维化程度分级、脾脏硬度值及肝脏硬度值。结果 不同肝纤维化程度组 miR-25-3p、CHI3L1、脾脏硬度值和肝脏硬度值比较, 0~1 级组<2~3 级组<4~6 级组($P<0.05$), 而 25(OH)D₃ 比较为 0~1 级组>2~3 级组>4~6 级组($P<0.05$); 经过 Pearson 相关分析, 肝纤维化程度分级与 miR-25-3p、脾脏硬度值、肝脏硬度值呈正相关($P<0.05$), 肝纤维化程度分级与 25(OH)D₃ 呈负相关($P<0.05$); 不同肝功能各组 miR-25-3p、CHI3L1、肝纤维化程度分级、脾脏硬度值和肝脏硬度值比较, A 级组<B 级组<C 级组($P<0.05$), 而 25(OH)D₃ 比较为 A 级组>B 级组>C 级组($P<0.05$); Logistic 回归分析结果显示, miR-25-3p 水平、肝纤维化程度分级、脾脏硬度值、肝脏硬度值是慢性乙型肝炎患者肝功能较差的独立危险因素($P<0.05$), 25(OH)D₃ 水平是慢性乙型肝炎患者肝功能较差的保护因素($P<0.05$)。结论 慢性乙型肝炎患者随着乙肝纤维化分级增大, 肝功能变差, 血清 25(OH)D₃ 降低, miR-25-3p、CHI3L1 升高; 25(OH)D₃、miR-25-3p、肝纤维化程度分级、脾脏硬度值和肝脏硬度值与慢性型肝炎患者肝纤维化及肝功能具有相关性。

【关键词】 25-羟维生素 D₃; 壳多糖酶 3 样蛋白 1; 乙肝纤维化; 肝功能; 脾脏硬度值; 肝脏硬度值

【中图分类号】 R512.6⁺2 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.04.009

The relationship between serum 25 (OH) D₃, miR-25-3p, CHI3L1 and the degree of liver fibrosis and liver function of chronic hepatitis B

LI Jing¹, LI Jianzhou¹, ZHU Yage¹, YANG Xin¹, TAO Jie², NAN Pengfei³, ZHAO Yalei¹

(1. Department of Infection, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;

2. Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;

3. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

【Abstract】 **Objective** The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D₃ [25(OH)D₃], minimal ribonucleic acid-25-3p (miR-25-3p), and chitosaccharidase 3-like protein 1 (CHI3L1) and the degree of liver fibrosis and liver function of chronic hepatitis B were analyzed. **Methods** 106 patients with chronic hepatitis B treated in our hospital from December 2021 to December 2022 were selected and divided into grade 0-1 group (30 cases), grade 2-3 group (41 cases) and grade 4-6 group (35 cases) according to the degree of liver fibrosis (Ishak scoring system). According to the liver function of the patients (using ChildPugh classification), they were divided into A group (26 cases), B group (42 cases) and C group (38 cases). The values of 25(OH)D₃, miR-25-3p, CHI3L1, spleen hardness and liver hardness in different liver

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2022JQ-833)

通信作者: 赵亚磊, E-mail: doctorzhaoyl@163.com

引用本文: 李静, 李建州, 朱娅鸽, 等. 血清 25(OH)D₃、miR-25-3p、CHI3L1 水平与慢性乙型肝炎肝纤维化程度及肝功能的关 系[J]. 西部医学, 2025, 37(4): 522-526. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.04.009

fibrosis groups were compared, and the values of 25(OH)D₃, miR-25-3p, CHI3L1, liver fibrosis degree grade, spleen hardness and liver hardness were compared in different liver function groups. **Results** The values of miR-25-3p, CHI3L1, spleen hardness and liver hardness in different liver fibrosis degree groups were compared, grade 0-1 group < 2-3 group < 4-6 group ($P < 0.05$), and 25(OH)D₃ was compared, grade 0-1 group > 2-3 group > 4-6 group ($P < 0.05$). According to Pearson correlation analysis, liver fibrosis degree grade was positively correlated with miR-25-3p, spleen hardness and liver hardness ($P < 0.05$), while liver fibrosis degree grade was negatively correlated with 25(OH)D₃. The comparison of miR-25-3p, CHI3L1, liver fibrosis degree grade, spleen hardness value and liver hardness value among different liver function groups showed that group A < group B < group C ($P < 0.05$), and group A > group B > group C ($P < 0.05$) compared with 25(OH)D₃. Logistic regression analysis was performed, and the analysis results were as follows: miR-25-3p level, liver fibrosis grade, spleen hardness value and liver hardness value were independent risk factors for poor liver function in patients with chronic hepatitis B ($P < 0.05$), and 25(OH)D₃ level was protective factor for poor liver function in patients with chronic hepatitis B ($P < 0.05$). **Conclusion** With the increase of hepatitis B fibrosis grade and the deterioration of liver function, serum 25(OH)D₃ decreased, miR-25-3p and CHI3L1 increase. 25(OH)D₃, miR-25-3p, liver fibrosis degree grade, spleen hardness value, liver hardness value are associated with hepatitis B fibrosis and liver function in patients with chronic hepatitis B.

【Key words】 25-hydroxyvitamin D₃; Chitinase 3-like protein 1; Hepatitis B fibrosis; Liver function; Spleen hardness value; Liver hardness value

乙型肝炎是一种由乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)引起的慢性传染性疾病,其传播途径包括血液、性交、母婴传播等,因此在全球范围内具有高发病率^[1]。随着病情的不断进展,乙型肝炎不仅会导致肝细胞的变性和坏死,还可能会发展为肝硬化,甚至进一步演变为肝癌。因此,早期发现和诊断对于及时采取干预措施,延缓疾病进展,提高治疗效果至关重要^[2]。有研究指出,25-羟维生素 D₃[25(OH)D₃]是维生素 D 的主要代谢产物,其在乙型肝炎患者中的异常水平可能与肝纤维化程度和肝功能的恶化有关^[3]。微小核糖核酸-25-3p(miR-25-3p)是一种微小核糖核酸,在细胞增殖、激活、迁移和凋亡中发挥着重要作用,其异常水平可能参与调控肝脏纤维化的发展^[4]。而壳多糖酶 3 样蛋白 1(Chitinase-3-like protein 1, CHI3L1)是一种肝特异性或高度富集的基因,在肝脏炎症和组织重塑中起着关键作用,可能影响肝纤维化程度和肝功能^[5]。然而,目前关于这些生物标志物在乙型肝炎患者中的水平与肝纤维化程度及肝功能之间关系的研究还较为有限。因此,本文旨在探究血清 25(OH)D₃、miR-25-3p 和 CHI3L1 的水平与慢性乙型肝炎肝纤维化程度及肝功能之间的关联,以期对乙型肝炎的评估和治疗提供重要的科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 12 月—2022 年 12 月我院收治的 106 例慢性乙型肝炎患者作为观察对象,其中男性 59 例,女性 47 例;年龄 23~70 岁,平均(48.14±5.12)岁;病程 1~8 年,平均(5.35±2.14)年。纳入标准:①年龄>18 岁。②患者符合《慢性乙

型肝炎防治指南(2019 年版)》^[6]中慢性乙型肝炎诊断标准。③患者近期内未服用过维生素 D 制剂。④患者无心肺等脏器衰竭。⑤患者临床资料完整。排除标准:①酒精性肝炎及甲、丙、丁、戊等其他肝炎患者。②伴有恶性肿瘤、代谢性疾病、自身免疫性疾病患者。③伴有其他部位感染患者。④近期有肝脏疾病治疗史及精神疾病患者。Ishak 评分系统^[7]:无纤维化为 0 级;少量汇管区纤维化为 1 级;纤维间隔<2 条,多数汇管区纤维化为 2 级;2~3 条纤维间隔,多数汇管区纤维化为 3 级;纤维间隔≥4 条,汇管区纤维化伴明显汇管-汇管桥接纤维化为 4 级;1~3 个假小叶,汇管-汇管桥接纤维化显著或者汇管-中央桥接纤维化为 5 级;假小叶>3 个为 6 级。ChildPugh 分级^[8]:根据患者腹水、血清白蛋白浓度、一般状况、凝血酶原时间及血清胆红素 5 项指标不同状态分为 3 层次:记 1 分、2 分、3 分,5 项指标得分之和为最终分数,分值 5~15 分,分数与患者肝脏储备功能成反比,依据得分分为 A(5~6 分)、B(7~9 分)、C 级(10~15 分)。

1.2 方法

1.2.1 血液指标检测 在空腹状态下收集患者静脉血 5 mL,然后将采集的血液样本置入离心机进行离心,离心条件为 3 000 r/min,半径 10 cm,持续 15 min,离心完成后取上层的清澈液体,将其置入-70 °C 的超低温冻存箱进行保存。使用电化学发光法检测血清中的 25(OH)D₃ 水平,试剂盒来自德国罗氏诊断公司。通过双抗体夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 CHI3L1 水平,试剂选自杭州普望生物技术有限公司。

1.2.2 血清 miR-25-3p 水平检测 按照 RNA 提取

试剂盒的使用指南,从各组病患的血清中分离并提取全 RNA。然后,评估 RNA 的浓度和纯度。当纯度和浓度满足标准后,选取 500 μg 的总 RNA 进行逆转录过程,最终得到 cDNA,最后再进行荧光定量聚合酶链反应(PCR)。miR-25-3p 和 U6 的引物序列如下:miR-25-3p 的正向引物 5'-CGTGCATAGACACAGG GAGTT-3',反向引物为 5'-GGAGGTTACATTCAG CGAT-3';U6 的正向引物为 5'-CTGGCATCCGCT GGAGA-3',反向引物为 5'-TTCGGTTGTCGATAT TCGGT-3'。实验的反应体积总共为 10 μL ,其中包括 1 μL 的 cDNA 模板、1 μL 的正向引物、1 μL 的反向引物、5 μL 的 Master Mix 和 2 μL 的去离子水。反应流程设定为:首先在 95 $^{\circ}\text{C}$ 下预变性 2 min,然后在 95 $^{\circ}\text{C}$ 下变性 20 s,接着在 60 $^{\circ}\text{C}$ 下退火 30 s,并在 70 $^{\circ}\text{C}$ 下延伸 30 s,这个程序总共重复 40 轮。miR-25-3p 值以 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 值来表示。每个样本进行三次重复实验,然后取这三次实验结果的平均值。

1.2.3 脾、肝硬度值以及肝脏纤维化程度检测 使用迈瑞公司生产的 DC-N2S 型彩色多普勒超声仪,在超声探头上涂抹偶联剂,并使探头垂直于肋间皮肤,记录脾脏硬度值、肝脏硬度值以及肝脏纤维化程度,

成功获取 10 次的回波检查后,取这些检查的中位值作为最终结果。

1.3 观察指标与评判方法 ①比较不同肝脏纤维化程度各组 25(OH)D₃、miR-25-3p、CHI3L1、脾脏硬度值及肝脏硬度值。②比较不同肝功能各组 25(OH)D₃、miR-25-3p、CHI3L1、肝脏纤维化程度分级、脾脏硬度值及肝脏硬度值。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组之间比较采用独立样本 *t* 检验;3 组间分析采用 *F* 检验;3 组计量资料组间对比采用单因素方差分析法,组间两两分析采用 LSD-*t* 检验,相关性采用 Pearson 相关分析法;多因素分析采用 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同肝脏纤维化程度分级各组 25(OH)D₃、miR-25-3p、CHI3L1、脾脏硬度值及肝脏硬度值比较 不同肝脏纤维化程度组 miR-25-3p、CHI3L1、脾脏硬度值、肝脏硬度值比较,0~1 级组 < 2~3 级组 < 4~6 级组 ($P < 0.05$),而 25(OH)D₃ 比较为 0~1 级组 > 2~3 级组 > 4~6 级组 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 不同肝脏纤维化程度分级各组 25(OH)D₃、miR-25-3p、CHI3L1、脾脏硬度值及肝脏硬度值比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of 25(OH)D₃, miR-25-3p, CHI3L1, spleen hardness values and liver hardness values in different grades of liver fibrosis

组别	<i>n</i>	25(OH)D ₃ (nmol/L)	miR-25-3p	CHI3L1(ng/ mL)	脾脏硬度值(kPa)	肝脏硬度值(kPa)
0~1 级组	30	35.49±3.58	0.95±0.31	49.55±3.47	18.96±2.89	6.28±1.20
2~3 级组	41	29.12±2.87 ^①	1.13±0.35 ^①	56.85±4.42 ^①	22.32±3.67 ^①	7.15±1.32 ^①
4~6 级组	35	19.03±2.34 ^{①②}	1.29±0.35 ^{①②}	60.63±4.56 ^{①②}	24.76±3.82 ^{①②}	8.41±1.36 ^{①②}
<i>F</i>		263.086	8.115	56.832	21.970	22.219
<i>P</i>		<0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

注:与 0~1 级组比较,① $P < 0.05$;与 2~3 级组比较,② $P < 0.05$ 。

2.2 肝脏纤维化程度分级与 miR-25-3p、脾脏硬度值、肝脏硬度值的相关性分析 经过相关分析,肝脏纤维化程度分级与 miR-25-3p、脾脏硬度值、肝脏硬度值呈正相关 ($P < 0.05$),肝脏纤维化程度分级与 25(OH)D₃ 呈负相关 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 肝脏纤维化程度分级与 miR-25-3p、脾脏硬度值、肝脏硬度值的相关性分析

Table 2 Correlation analysis of the grade of liver fibrosis degree with miR-25-3p, spleen hardness values, and liver hardness values

指标	肝脏纤维化程度分级	
	<i>r</i>	<i>P</i>
25(OH)D ₃	-0.456	0.035
miR-25-3p	0.551	0.024
CHI3L1	0.458	0.054
脾脏硬度值	0.347	0.042
肝脏硬度值	0.578	0.040

2.3 不同肝功能各组 25(OH)D₃、miR-25-3p、CHI3L1、肝脏纤维化程度分级、脾脏硬度值及肝脏硬度值比较 25(OH)D₃ 比较,A 级组 > B 级组 > C 级组;miR-25-3p、CHI3L1、肝脏纤维化程度分级、脾脏硬度值、肝脏硬度值比较,A 级组 < B 级组 < C 级组,均差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 见表 3。

2.4 影响慢性乙型肝炎患者肝功能的多因素分析 将 25(OH)D₃、miR-25-3p、CHI3L1、肝脏纤维化程度分级、脾脏硬度值、肝脏硬度值作为自变量,慢性乙型肝炎患者肝功能作为因变量(A 级、B 级赋值 0,C 级赋值 1),进行 Logistic 回归分析结果显示,miR-25-3p 水平、肝脏纤维化程度分级、脾脏硬度值、肝脏硬度值是慢性乙型肝炎患者肝功能较差的独立危险因素 ($P < 0.05$),25(OH)D₃ 水平升高是慢性乙型肝炎患者肝功能较差的保护因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 不同肝功能各组 25(OH)D₃、miR-25-3p、CHI3L1、肝脏纤维化程度分级、脾脏硬度值及肝脏硬度值比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of 25(OH)D₃, miR-25-3p, CHI3L1, liver fibrosis grade, spleen hardness values and liver hardness values in different liver function groups

组别	n	25(OH)D ₃ (nmol/L)	miR-25-3p	CHI3L1(ng/ mL)	肝脏纤维化程度分级	脾脏硬度值(kPa)	肝脏硬度值(kPa)
A 级组	26	37.28±6.52	0.97±0.35	50.16±4.15	0.87±0.12	19.23±3.20	6.52±1.23
B 级组	42	28.46±5.12	1.16±0.38	56.37±4.36	0.98±0.16	22.16±4.15	7.22±1.34
C 级组	38	19.33±6.04	1.33±0.33	60.17±4.20	1.09±0.20	24.55±4.58	8.33±1.40
F		74.719	7.975	42.818	13.809	12.984	15.155
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 影响慢性乙型肝炎患者肝功能的多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of the liver function in patients with chronic hepatitis B

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
25(OH)D ₃	-0.478	0.312	2.445	0.016	0.796	0.745~0.869
miR-25-3p	0.417	0.355	4.147	0.024	2.145	1.147~3.120
CHI3L1	0.347	0.413	1.244	0.061	1.286	0.998~1.562
肝脏纤维化程度分级	0.534	0.417	9.645	0.009	4.557	3.547~5.689
脾脏硬度值	0.627	0.623	8.524	0.012	3.278	2.578~4.568
肝脏硬度值	0.449	0.587	5.632	0.022	2.289	2.157~3.690

3 讨论

乙型肝炎的病程往往是慢性的,病毒会持续侵害肝脏,导致肝细胞发生变性和坏死;长期发展后,肝脏还会进一步发生瘢痕化,逐渐演变为肝硬化,而肝硬化已被多项研究证实是肝癌的主要风险因素之一^[9-11]。在乙型肝炎肝硬化的代偿期,虽然肝脏受损但仍能维持其功能,大部分患者可能无特异性症状,生物学指标通常也在正常范围内,因此较难被发现。然而,一旦肝病进展到失代偿期,肝脏无法维持其功能时,患者就会出现一些严重的症状,如消化道出血、肝衰竭等^[12-14]。因此,对于有乙型肝炎病毒感染的人群,尽早发现肝脏损伤并采取治疗措施对于改善患者预后尤为重要。

本研究结果显示,在慢性乙型肝炎患者中,随着肝纤维化程度的加重,miR-25-3p、CHI3L1 水平、脾脏硬度值以及肝脏硬度值都呈现上升趋势,而血清 25(OH)D₃ 的水平则呈现下降趋势。此外, Pearson 相关分析进一步证实了肝脏纤维化程度分级与 miR-25-3p、脾脏硬度值、肝脏硬度值呈正相关,而与 25(OH)D₃ 呈负相关。提示慢性乙型肝炎在进展过程中,患者肝脏会逐渐出现结构和功能改变,且 miR-25-3p、CHI3L1 和 25(OH)D₃ 可能在乙型肝炎引发的肝纤维化过程中具有关键作用。脾脏硬度值的升高通常反映了肝脏门脉压力的增加,而肝脏硬度值的升高则是肝纤维化和肝硬化的直接表现,二者均代表着肝脏的机械特性发生了改变^[15-17]。miR-25-3p 是一种微小核糖核酸,其可通过对磷酸酶和张力蛋白同源物(Phosphatase and tensin homolog, PTEN)的水平进行抑

制,引发组织局部的炎症反应并加剧细胞的损伤。然而,PTEN 具有抑制肝星状细胞活跃度的能力,这有助于阻止肝硬化的出现与进展。因此,miR-25-3p 可通过影响 PTEN 的水平,参与到肝硬化的发展过程中^[18-20]。研究发现,CHI3L1 在肝脏中被诱导表达后通过与肝星状细胞的相互作用,可调节细胞的增殖、激活和迁移等生物学过程,导致肝星状细胞的功能异常增强,这会促使肝星状细胞大量分泌胶原蛋白和其他细胞外基质蛋白,导致纤维组织在肝脏内沉积并逐渐代替正常肝细胞,从而形成肝脏纤维化^[21]。25 羟化酶是维生素 D 代谢的重要酶,其负责将维生素 D 的主要形式 25(OH)D₃ 转化为活性形式 1,25-二羟维生素 D₃,在乙型肝炎患者中,肝炎病毒可以影响肝细胞,进而影响 25-羟化酶的活性,导致 25-(OH)D 的生成受阻,从而降低血液中 25-(OH)D₃ 的水平。其次,因为维生素 D 可以通过皮肤在阳光下自然合成,因此如果肝脏纤维化患者如果出现黄疸,皮肤色素沉着,可能会降低皮肤合成维生素 D 的能力,从而进一步减少 25-(OH)D₃ 的水平^[22]。另外,维生素 D 是脂溶性维生素,其合成、分解和代谢主要发生在肝脏中。当肝脏发生病变时,其功能受损可能会影响患者体内的脂质水平,进而抑制维生素 D 的运输和存储,导致血液中 25-(OH)D₃ 的水平降低^[23-25]。

本研究进一步将不同肝功能组患者进行对比分析,结果显示,miR-25-3p、CHI3L1、肝脏纤维化程度分级、脾脏硬度值和肝脏硬度值可能是反映肝功能状况的重要指标,而 25(OH)D₃ 的水平可能受肝功能状况的影响。这与在肝脏纤维化程度中观察到的结果一致,进一步证明了 miR-25-3p、CHI3L1 的血清水平、脾脏硬度值及肝脏硬度值都随着肝脏纤维化程度以及肝功能病变程度的升高而增加,而 25(OH)D₃ 的水平却呈现相反的趋势,即随着肝脏纤维化程度的升高而下降。进一步行 Logistic 回归分析,得知 miR-25-3p 水平、肝脏纤维化程度分级、脾脏硬度值和肝脏硬度值均为慢性乙型肝炎患者肝功能较差的独立危险因素,25(OH)D₃ 水平升高是其保护性因素($P < 0.05$)。而 CHI3L1 水平并未纳入危险因素范围的原

因可能是由于本研究样本量不足以及研究时间过短有关,后续研究仍需进一步扩大样本量,延长研究时间,以便更准确地评估 CHI3L1 水平对于慢性乙型肝炎患者肝功能的影响。

4 结论

慢性乙型肝炎患者随着乙肝纤维化分级增大、肝功能变差,血清 25(OH)D₃ 降低,miR-25-3p、CHI3L1 升高;25(OH)D₃、miR-25-3p、肝脏纤维化程度分级、脾脏硬度值和肝脏硬度值与慢性乙型肝炎患者肝纤维化及肝功能有关。

【参考文献】

- [1] 白丽萍,张颖慧,杨雪艳,等. 昆明地区 HBsAg 与抗-HBs 双阳性慢性 HBV 感染患者流行病学调查及 PreS/S 基因突变特征[J]. 西部医学, 2023, 35(12): 1793-1797.
- [2] PRANGE R. Hepatitis B virus movement through the hepatocyte: an update[J]. Biol Cell, 2022, 114(12): 325-348.
- [3] LIN S M, WANG W, SHI L, *et al.* Severe vitamin D deficiency is strongly associated with liver dysfunction and disease severity in hepatitis B virus related cirrhosis and liver failure patients[J]. J Nutr Sci Vitaminol, 2022, 68(1): 16-22.
- [4] 赵佳慧,余雯. 乙型肝炎肝硬化患者血清 miR-25-3p 和 IBSP 表达及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4): 96-101.
- [5] 周青,李丹,叶俊,等. 血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 联合二维实时剪切波弹性成像对慢性肝病显著肝纤维化/肝硬化的诊断价值[J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(6): 766-770.
- [6] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 中华肝病杂志, 2019, 27(12): 938-961.
- [7] MOHAMADNEJAD M, TAVANGAR S M, SOTOUDEH M, *et al.* Histopathological study of chronic hepatitis B: a comparative study of ishak and METAVIR scoring systems[J]. Int J Organ Transplant Med, 2010, 1(4): 171-176.
- [8] TERADA H, KOMEICHI H, ARAMAKI T. Child-Pugh classification in liver cirrhosis[J]. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu, 1995(7): 151-154.
- [9] 卓亚,游焜,朱斌,等. 奥曲肽辅助治疗乙型肝炎病毒相关肝癌患者的疗效分析[J]. 癌症进展, 2022, 20(20): 2149-2152.
- [10] JENG W J, LIAW Y F. Finite antiviral therapy in chronic hepatitis B patients with cirrhosis[J]. Semin Liver Dis, 2021, 41(3): 349-357.
- [11] YANG M, WEI L. Impact of NAFLD on the outcome of patients with chronic hepatitis B in Asia[J]. Liver Int, 2022, 42(9): 1981-1990.
- [12] RAZAVI H. Global epidemiology of viral hepatitis[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2020, 49(2): 179-189.
- [13] GINÈS P, CASTERA L, LAMMERT F, *et al.* Population screening for liver fibrosis: toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases[J]. Hepatology, 2022, 75(1): 219-228.
- [14] GHANY M G, SARASWAT V A. Patients with compensated hepatitis B virus-related cirrhosis and low-level viremia: treat or not to treat[J]. Am J Gastroenterol, 2023, 118(6): 970-971.
- [15] 栗红江,胡素玲,何久胜,等. 瞬时弹性成像技术(FibroScan)检测和血 miR-21 水平与乙型肝炎肝硬化患者肝脏纤维化程度的关系及对预后的预测[J]. 影像科学与光化学, 2020, 38(6): 956-961.
- [16] 刘成帅,吴现泉,张璞,等. 基于肝硬度值、脾脏直径和血小板的 LSP 评分对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张的评价[J]. 肝脏, 2023, 28(12): 1426-1429.
- [17] 左辉兰,刘婷,李田,等. 脾脏硬度对肝硬化食管静脉曲张的预测价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2021, 29(1): 51-55.
- [18] 陈尚军,蒋蒙,张继,等. 血清 miR-199、miR-448 表达与慢性乙型肝炎组织学特征以及进展为肝硬化的相关性分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(2): 142-146.
- [19] 黄明,彭彬,辛大平,等. MiR-25-3p 表达水平与急性慢性肝衰竭预后的关系探讨[J]. 东南大学学报(医学版), 2021, 40(6): 766-771.
- [20] 郑波,王琪,陈萍,等. 血清 miR-543、miR-25-3p、miR-370 在肺癌中表达及意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(12): 2026-2029, 2033.
- [21] 吕绮,楼柯宏,高国生,等. 血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 表达与慢性乙型肝炎的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(19): 2378-2381, 2385.
- [22] 曾光群,魏世刚,杨成,等. 血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 和甲胎蛋白联合检测对不同肝脏疾病的诊断价值[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(5): 83-86.
- [23] 田勇,张强,梁海明,等. 肝血流超声参数联合血清 25 羟维生素 D₃ 在肝硬化患者食管胃底静脉曲张破裂出血中的预测价值[J]. 医学影像学杂志, 2022, 32(11): 1935-1939.
- [24] ZHANG J J, YU H C, LI Y, *et al.* Association between serum 25-hydroxy vitamin D concentrations and mortality among individuals with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: a prospective cohort study[J]. Am J Clin Nutr, 2022, 116(5): 1409-1417.
- [25] HUANG Q Y, GUO J L, ZHAO H J, *et al.* The associations of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease with bone mineral density and the mediation of serum 25-hydroxyvitamin D: a bidirectional and two-step Mendelian randomization[J]. PLoS One, 2023, 18(10): e0292881.

(收稿日期:2024-03-07;修回日期:2024-12-17;编辑:黎仕娟)