

• 论 著 •

外周血 PCⅢ、HPX 水平与非酒精性脂肪性肝炎患者 血脂、肝纤维化的关系*

史良玉, 吉婷婷, 雷 蕾, 王玲玲, 文思敏[△]

陕西省核工业二一五医院消化内科, 陕西咸阳 712000

摘要:目的 探讨外周血Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、血红素结合蛋白(HPX)水平与非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者血脂、肝纤维化的关系。方法 选取2021年1月至2023年12月该院收治的126例NASH患者作为NASH组,根据肝纤维化程度分为无肝纤维化组(22例)、轻度组(63例)、中重度组(41例)。另选取同期该院150例体检健康者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测并比较各组外周血PCⅢ、HPX水平,采用Pearson相关分析探讨NASH患者外周血PCⅢ、HPX水平与血脂相关指标的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估外周血PCⅢ、HPX对NASH患者肝纤维化的预测价值。结果 NASH组外周血PCⅢ、HPX水平,以及总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平高于对照组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson相关分析结果显示,NASH患者外周血PCⅢ、HPX水平与TC、TG、LDL-C均呈正相关($P < 0.05$),与HDL-C均呈负相关($P < 0.05$)。无肝纤维化组外周血PCⅢ、HPX水平低于轻度组、中重度组,且轻度组低于中重度组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。外周血PCⅢ、HPX预测NASH患者肝纤维化的曲线下面积(AUC)分别为0.757、0.861,截断值分别为135.51 ng/mL、804.86 mg/L,联合预测的AUC为0.905,高于二者单独预测。结论 外周血PCⅢ、HPX水平升高与NASH患者血脂水平、肝纤维化程度密切相关,可作为预测NASH患者肝纤维化的潜在生物标志物。

关键词:非酒精性脂肪性肝炎; Ⅲ型前胶原; 血红素结合蛋白; 血脂; 肝纤维化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.02.009 **中图法分类号:**R575.5;R446.1

文章编号:1673-4130(2025)02-0175-05 **文献标志码:**A

Relationship of peripheral blood PCⅢ and HPX levels with blood lipid and liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis*

SHI Liangyu, JI Tingting, LEI Lei, WANG Lingling, WEN Simin[△]Department of Gastroenterology, Shaanxi Provincial Nuclear Industry
215 Hospital, Xianyang, Shaanxi 712000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the levels of type Ⅲ procollagen (PCⅢ) and heme-binding protein (HPX) in peripheral blood, blood lipid and liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). **Methods** Totally 126 patients with NASH admitted to the hospital from January 2021 to December 2023 were selected as NASH group, and they were divided into 3 subgroups according to the degree of liver fibrosis: no liver fibrosis group (22 cases), mild group (63 cases), moderate and severe group (41 cases). In addition, 150 healthy subjects in the same period were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect and compare the levels of PCⅢ and HPX in peripheral blood of all groups, and Pearson correlation analysis was used to explore the correlation between peripheral blood PCⅢ and HPX levels and related indexes of blood lipids in NASH patients. The predictive value of peripheral blood PCⅢ and HPX for liver fibrosis in NASH patients was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of PCⅢ and HPX, as well as total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in NASH group were higher than those in control group, and the levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were lower than those in control group,

* 基金项目:咸阳市重点研发计划项目(L2022ZDYFSF027)。

作者简介:史良玉,女,主治医师,主要从事消化系统疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail: wsm55882023@163.com。

and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of PCⅢ and HPX in peripheral blood of NASH patients were positively correlated with TC, TG and LDL-C ($P < 0.05$), while negatively correlated with HDL-C ($P < 0.05$). The levels of PCⅢ and HPX in peripheral blood of the non-fibrosis group were lower than those of the mild and moderate severe groups, and the mild group was lower than that of the moderate and severe group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of peripheral blood PCⅢ and HPX in predicting liver fibrosis in NASH patients were 0.757 and 0.861, respectively, and the cut-off values were 135.51 ng/mL and 804.86 mg/L, respectively. The AUC of the combined prediction for liver fibrosis was 0.905, which was higher than that predicted by the two alone. **Conclusion** The level of PCⅢ and HPX in peripheral blood is closely related to the level of blood lipids and the degree of liver fibrosis in NASH patients, which can be used as potential biomarkers to predict liver fibrosis in NASH patients.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis; type Ⅲ procollagen; heme-binding protein; blood lipid; hepatic fibrosis

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 可分为几种类型, 其中非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 是比较常见的一种炎症亚型, 多由肝脏脂质代谢异常所致^[1]。NASH 这一疾病患者遵循医嘱积极接受对症治疗后, 可以痊愈, 但如果任其自然发展, 则有可能使患者的病情变得更加复杂和严重, 肝硬化、肝癌的发生概率也会大大提升, 可对患者的生命安全构成巨大的威胁^[2-3]。因此, 早期评估 NASH 患者的病情并尽早接受对症治疗具有积极的临床意义。作为Ⅲ型胶原的前体, Ⅲ型前胶原 (PCⅢ) 在体内异常聚集时可造成靶器官 (肝脏、心脏) 纤维化^[4]。一项研究发现, 血清 PCⅢ 与肝纤维化的发生息息相关, 也是 NAFLD 患者病情加重的参考指标之一^[5]。作为一种重要的血浆蛋白, 血红素结合蛋白 (HPX) 的主要作用是清除有害的游离血红素, 这种蛋白质兼有抗氧化、抗炎、维持机体铁稳态等多种生物学功能^[6]。有研究发现, HPX 可作为区分哮喘与慢性阻塞性肺疾病的重要生物标志物^[7]。但是目前临床上关于 HPX 与 NASH 关系的相关报道较少。鉴于此, 本研究拟检测 NASH 患者外周血 PCⅢ、HPX 水平, 并分析这 2 项指标水平变化与患者血脂、肝纤维化的关系, 以为临床诊断和治疗提供一些帮助和指导, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2021 年 1 月至 2023 年 12 月本院收治的 126 例 NASH 患者作为 NASH 组, 男 57 例, 女 69 例; 年龄 18~73 岁, 平均 (52.06±7.11) 岁; 体重指数 (BMI) 18~30 kg/m², 平均 BMI (22.71±4.45) kg/m²; 婚姻状况: 已婚 117 例其他 (未婚、离异、丧偶) 9 例; 文化程度: 初中及以下 90 例, 高中及以上 36 例; 吸烟史 46 例; 饮酒史 68 例。纳入标准: (1) NASH 符合《非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 年更新版)》^[8] 中的相关诊断标准; (2) 年龄 18 岁及以

上。排除标准: (1) 其他类型肝炎 (如酒精性肝炎、药物性肝炎、病毒性肝炎等); (2) 合并心脑血管疾病、恶性肿瘤、严重感染等其他疾病; (3) 近 1 个月内有服用影响血脂代谢的药物 (如糖皮质激素、利尿剂、降压药等); (4) 合并精神系统相关性疾病或认知功能障碍; (5) 既往有酗酒史、药物滥用史; (6) 因个人原因拒绝参与本研究。另选取同期本院 150 例体检健康者作为对照组 (身体状况良好, 无各种慢性或急性疾病, 依从性好, 积极配合本研究), 其中男 81 例, 女 69 例; 年龄 18~73 岁, 平均 (51.88±7.07) 岁; BMI 18~30 kg/m², 平均 (22.52±4.41) kg/m²; 婚姻状况: 已婚 139 例, 其他 (未婚、离异、丧偶) 11 例; 文化程度: 初中及以下 107 例, 高中及以上 43 例; 吸烟史 53 例; 饮酒史 79 例。NASH 组与对照组年龄、性别、文化程度等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究符合《世界医学协会赫尔基宣言》中的相关要求, 并且已获得本院医学伦理委员会审核批准。所有参与者本人及监护人知晓本研究, 并签署书面同意书。

1.2 方法

1.2.1 外周血 PCⅢ、HPX 水平检测 采集 NASH 患者入院次日清晨、健康人体检当日 2 份空腹静脉血标本 4 mL, 1 h 内送至检验科, 其中一份标本 3 200 r/min 离心 (离心半径 12 cm) 10 min, 分离上层清液, 并置于 -80 °C 冰箱内保存待检, 采用酶联免疫吸附法检测外周血 PCⅢ、HPX 水平, PCⅢ试剂盒的厂家为北京泰格科信生物科技有限公司, HPX 试剂盒的厂家为上海仁捷生物科技有限公司; 另一份标本采用全自动生化分析仪 (盛世东唐江苏生物科技有限公司, 型号: DT-280) 及配套试剂盒检测血脂相关指标 [总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)] 水平。

1.2.2 肝纤维化程度评估及分组 参考《肝纤维化

中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》^[9]中肝纤维化程度分期标准,可分为 S0、S1、S2、S3、S4,其中 S0 期为无肝纤维化(无肝纤维化组,22 例),S1~S2 期为轻度肝纤维(轻度组,63 例),S3~S4 期为中重度肝纤维(中重度组,41 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据分析,PCⅢ、HPX 等计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用 *t* 检验,两组以上比较采用单因素方差分析及 SNK-*q* 检验;文化程度、婚姻状况等计数资料用 *n*(%)描述,两组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析探讨 NASH 患者外周血 PCⅢ、HPX 水平与血脂相关指标的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估外周血 PCⅢ、HPX 对 NASH 患者肝纤维化的预测价值。双侧检验水准为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 两组血脂相关指标水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

| 组别 | <i>n</i> | TC | TG | HDL-C | LDL-C |
|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组 | 150 | 2.85±0.34 | 4.41±1.13 | 1.21±0.25 | 2.71±0.39 |
| NASH 组 | 126 | 1.18±0.26 | 6.05±1.57 | 0.84±0.13 | 4.78±1.06 |
| <i>t</i> | | 45.146 | 10.063 | 14.994 | 22.201 |
| <i>P</i> | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.3 NASH 患者外周血 PCⅢ、HPX 水平与血脂相关指标的相关性 Pearson 相关分析结果显示,NASH 患者外周血 PCⅢ、HPX 水平与 TC、TG、LDL-C 均呈正相关($P<0.05$),与 HDL-C 均呈负相关($P<0.05$),见表 3。

表 3 NASH 患者外周血 PCⅢ、HPX 水平与血脂相关指标的相关性

| 指标 | PCⅢ | | HPX | |
|-------|----------|----------|----------|----------|
| | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> |
| TC | 0.318 | <0.001 | 0.415 | <0.001 |
| TG | 0.269 | 0.002 | 0.306 | <0.001 |
| HDL-C | -0.348 | <0.001 | -0.547 | <0.001 |
| LDL-C | 0.517 | <0.001 | 0.442 | <0.001 |

2.4 不同肝纤维化程度患者外周血 PCⅢ、HPX 水平比较 无肝纤维化组外周血 PCⅢ、HPX 水平低于轻度组、中重度组,且轻度组低于中重度组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 外周血 PCⅢ、HPX 对 NASH 患者肝纤维化的预测价值 外周血 PCⅢ、HPX 预测 NASH 患者肝纤维化的曲线下面积(AUC)分别为 0.757、0.861,特异度分别为 55.97%、67.04%,灵敏度分别为 91.26%、91.26%,两项联合预测的 AUC 为 0.905,大于单独

2 结 果

2.1 两组外周血 PCⅢ、HPX 水平比较 NASH 组外周血 PCⅢ、HPX 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组外周血 PCⅢ、HPX 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | PCⅢ (ng/mL) | HPX (mg/L) |
|----------|----------|--------------|--------------|
| 对照组 | 150 | 84.65±9.13 | 537.05±32.67 |
| NASH 组 | 126 | 124.87±12.61 | 758.12±41.03 |
| <i>t</i> | | 30.656 | 49.819 |
| <i>P</i> | | <0.001 | <0.001 |

2.2 两组血脂相关指标水平比较 NASH 组 TC、TG、LDL-C 水平比对照组高,HDL-C 水平比对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

检测($P<0.05$),见图 1、表 5。

表 4 不同肝纤维化程度患者外周血 PCⅢ、HPX 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | PCⅢ (ng/mL) | HPX (mg/L) |
|----------|----------|----------------------------|----------------------------|
| 无肝纤维化组 | 22 | 97.35±10.04 | 615.44±36.89 |
| 轻度组 | 63 | 112.74±11.51 ^a | 726.59±42.46 ^a |
| 中重度组 | 41 | 158.28±13.26 ^{ab} | 883.13±51.13 ^{ab} |
| <i>F</i> | | 253.940 | 290.360 |
| <i>P</i> | | <0.001 | <0.001 |

注:与无肝纤维化组比较,^a $P<0.05$;与轻度组比较,^b $P<0.05$ 。

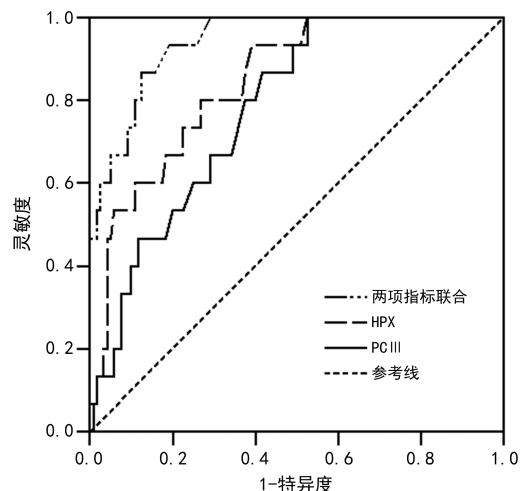


图 1 外周血 PCⅢ、HPX 预测 NASH 患者肝纤维化的 ROC 曲线

表 5 外周血 PCⅢ、HPX 对 NASH 患者肝纤维化的预测价值

| 项目 | AUC | 95%CI | 截断值 | 特异度 (%) | 灵敏度 (%) |
|------|-------|-------------|--------------|---------|---------|
| PCⅢ | 0.757 | 0.706~0.808 | 135.51 ng/mL | 55.97 | 91.26 |
| HPX | 0.861 | 0.810~0.912 | 804.86 mg/L | 67.04 | 91.26 |
| 两项联合 | 0.905 | 0.854~0.956 | — | 86.81 | 84.73 |

注：—表示无数据。

3 讨论

在过去几十年间,我国糖尿病和肥胖症患者呈增多趋势,这导致 NASH 的患病率也呈现持续上升的趋势,已成为当下我国公共卫生面临的严峻挑战^[10]。NASH 是我国常见的慢性肝脏疾病之一,目前其发生的确切机制尚未完全阐明,但普遍认为其与糖脂代谢异常、胰岛素抵抗、遗传易感等因素的相互作用有关^[11]。肝穿刺活检虽然是临床诊断 NASH 的金标准,但是因为该项检查的有创性,术后容易引起多种并发症(疼痛、胆瘘、感染等),以及检查费用高,所以不适合作为初筛手段^[12]。生物标志物具有检测方便、高特异度、高灵敏度等诸多优点,可以协助临床医师更便捷、更准确地对 NASH 进行诊断及病情评估。

PCⅢ作为一种主要由肝星状细胞合成的蛋白质,其氨基和羧基的末端被内切肽酶裂解后可形成Ⅲ型胶原,监测其水平变化可评估机体Ⅲ型胶原的合成情况^[13-14]。在生理状态下,血液循环中 PCⅢ水平维持在正常范围内,其水平异常升高时则提示肝脏有炎症或肝纤维化^[15]。既往文献报道显示,监测血清 PCⅢ水平变化可反映 NAFLD 患者肝纤维化形成的活动程度^[16]。蒋莉等^[17]研究发现,NAFLD 患者血清 PCⅢ水平明显升高,并且与患者的肝脏功能相关。本研究结果显示,NASH 组外周血 PCⅢ水平高于对照组,提示外周血 PCⅢ在 NASH 患者中呈高表达。本研究结果还显示,无肝纤维化组外周血 PCⅢ水平低于轻度组、中重度组,且轻度组低于中重度组,这提示外周血 PCⅢ水平升高与 NASH 患者肝纤维化程度关系密切。分析原因:肝脏炎症反应可破坏肝细胞的结构和功能,导致肝脏的修复机制被启动,从而引起 PCⅢ合成增加并被释放入血,所以 PCⅢ水平升高,而持续升高的 PCⅢ在肝脏过度堆积时则会引起肝纤维化^[18]。相关性分析结果显示,NASH 患者外周血 PCⅢ水平与 TC、TG、LDL-C 均呈正相关($P < 0.05$),与 HDL-C 均呈负相关($P < 0.05$),这表明 NASH 患者存在血脂代谢紊乱,而外周血 PCⅢ可能通过加快脂肪分解代谢来调节血脂水平,进而参与疾病进展过程,但其具体机制有待进一步研究。

HPX 在人体诸多组织(肝脏、脑组织、神经组织

等)中均可合成,其中在肝脏中的合成最为活跃^[19]。有文献显示,HPX 与有害的游离血红素结合在一起之后可形成非共价复合物(血红素-HPX),可以通过受体介导的胞吞作用,经过血液循环输送到肝脏之后会被清除,从而减轻机体损伤^[20]。PANIGRAHI 等^[21]使用多重微流液相色谱-串联质谱-平行反应监测(LC-MS/MS-PRM)方法测定血清 HPX 的唾液酸化 O-糖型水平,结果发现其水平在对照组、纤维化组、肝硬化组逐渐升高。MAŁECKI 等^[22]对 NAFLD 患者的血清蛋白质组进行了鉴定,结果发现 NAFLD 患者 HPX 水平明显升高,HPX 可作为评估肝损伤程度的重要生物标志物。本研究结果显示,NASH 组外周血 HPX 水平高于对照组,提示外周血 HPX 在 NASH 患者中呈高表达。另外,无肝纤维化组外周血 HPX 水平低于轻度组、中重度组,且轻度组低于中重度组,这提示外周血 HPX 水平也与 NASH 患者的肝纤维化程度有关。分析原因:当机体处于高炎症状态时,HPX 作为一种重要的急性期反应蛋白,合成明显增多,可抑制炎症细胞因子释放,从而减轻炎症反应,并且能够减少血红素对机体的氧化应激损伤^[23-24]。而炎症反应和氧化应激是 NASH 发生、发展的病理基础,所以外周血 HPX 水平升高可能是响应炎症反应和氧化应激的一种保护机制。相关性分析结果显示,NASH 患者外周血 HPX 水平与 TC、TG、LDL-C 均呈正相关($P < 0.05$),与 HDL-C 均呈负相关($P < 0.05$),提示 NASH 患者外周血 HPX 水平与血脂代谢异常关系密切。可能是因为 HPX 与血红素形成的复合物可减少氧自由基释放,降低脂质过氧化反应,从而升高血脂^[25]。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,外周血 PCⅢ、HPX 联合预测 NASH 患者肝纤维化的 AUC 大于单项指标预测,这说明外周血 PCⅢ、HPX 可以作为 NASH 患者肝纤维化的预测因子,对 NASH 患者肝纤维化有较好的预测价值。

综上所述,外周血 PCⅢ、HPX 水平升高与 NASH 患者血脂水平、肝纤维化程度密切相关,可作为预测 NASH 患者肝纤维化的潜在生物标志物。但是本研究存在一些局限性:本次研究纳入的患者数量少且仅来自一所在医院,存在一定选择偏倚;未收集多个时间点的外周血 PCⅢ、HPX 数据;限于时间、经费等原因,未对 NASH 患者进行预后随访。因此,后续需结合相关研究进一步深入探讨和验证本研究结果。

参考文献

[1] LI L, HUANG Q, YANG L, et al. The association be-

- tween non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and advanced fibrosis with serological vitamin b12 markers: results from the NHANES 1999-2004[J]. *Nutrients*, 2022, 14(6):1224.
- [2] LEE K C, WU P S, LIN H C. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(1):77-98.
- [3] TINCOPA M A, LOOMBA R. Non-invasive diagnosis and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(7):660-670.
- [4] YAGYU T, IDA K, NOGUCHI T. Serum type III procollagen propeptide as a potential biomarker of vascular ehlers-danlos syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(14):1426-1427.
- [5] 张蓓琳, 黄玉伟, 符策月, 等. 非酒精性脂肪肝病程度与血清 CK-18 及肝纤维化指标的相关性[J]. *医学综述*, 2020, 26(12):2474-2478.
- [6] NATH K A, GRANDE J P, BELCHER J D, et al. Antithrombotic effects of heme-degrading and heme-binding proteins[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(3):671-681.
- [7] 杨旭, 宋磊, 张海燕, 等. 哮喘及 COPD 患者血清触珠蛋白、血红素结合蛋白的表达及相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(7):1445-1447.
- [8] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5):947-957.
- [9] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(12):895-900.
- [10] ZHOU J, ZHOU F, WANG W, et al. Epidemiological features of NAFLD from 1999 to 2018 in China[J]. *Hepatology*, 2020, 71(5):1851-1864.
- [11] HUANG T D, BEHARY J, ZEKRY A. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management[J]. *Intern Med J*, 2020, 50(9):1038-1047.
- [12] 钟柏涛, 王鹏云. 非酒精性脂肪性肝病患者早期纤维化无创检测指标及其诊断价值分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(14):1709-1712.
- [13] MENG Q, ZHANG M. Clinical significance of serum collagen type IV and procollagen type III N-peptide levels in diagnosis and differential diagnosis of lymphedema[J]. *Lymphat Res Biol*, 2023, 21(1):8-14.
- [14] BRIL F, LEEMING D J, KARSDAL M A, et al. Use of plasma fragments of propeptides of type III, V, and VI procollagen for the detection of liver fibrosis in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(7):1348-1351.
- [15] PEHRSSON M, MANON-JENSEN T, SUN S, et al. An MMP-degraded and cross-linked fragment of type III collagen as a non-invasive biomarker of hepatic fibrosis resolution[J]. *Liver Int*, 2022, 42(7):1605-1617.
- [16] 王晓华, 曾雅琳, 郭萃蓉. 非酒精性脂肪性肝病进展性肝纤维化患者空腹血糖受损和胰岛素抵抗调查[J]. *实用肝脏病杂志*, 2022, 25(6):812-815.
- [17] 蒋莉, 杨贵生, 马原驰, 等. 非酒精性脂肪性肝病患者血清 ALT、AST、ALB 与肝纤维化的关系[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(8):1363-1366.
- [18] COREY K E, PITTS R, LAI M, et al. ADAMTSL2 protein and a soluble biomarker signature identify at-risk non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis in adults with NAFLD[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(1):25-33.
- [19] OCK J, WU J, LIU F Y, et al. Heme-binding protein 1 delivered via pericyte-derived extracellular vesicles improves neurovascular regeneration in a mouse model of cavernous nerve injury[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(9):2663-2677.
- [20] PUKAJŁO-MARCZYK A, ZWOLINSKA D. Involvement of hemopexin in the pathogenesis of proteinuria in children with idiopathic nephrotic syndrome[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(14):3160.
- [21] PANIGRAHI A, ZHANG L, BENICKY J, et al. A multiplexed microflow LC-MS/MS-PRM assay for serologic quantification of IgG N- and HPX O-glycoforms in liver fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):606.
- [22] MAŁECKI P, TRACZ J, ŁUCZAK M, et al. Serum proteome assessment in nonalcoholic fatty liver disease in children: a preliminary study[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2020, 17(7/8):623-632.
- [23] WINTER N A, GIBSON PG, FRICKER M, et al. Hemopexin: a novel anti-inflammatory marker for distinguishing COPD from asthma[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2021, 13(3):450-467.
- [24] KARNAUKHOVA E, OWCZAREK C, SCHMIDT P, et al. Human plasma and recombinant hemopexins: heme binding revisited[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3):1199.
- [25] TSIFTSOGLU S A. Heme interactions as regulators of the alternative pathway complement responses and implications for heme-associated pathologies[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(6):5198-5214.