

• 论 著 •

血清 miR-203 和壳多糖酶 3 样蛋白 1 联合检测 对肝显著纤维化/肝硬化的诊断价值*

华馨, 朱喆, 楼柯宏, 施敏
宁波市第二医院检验科, 浙江宁波 315010

摘要:目的 探讨微小 RNA(miR)-203 和血清壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)单独及联合诊断肝显著纤维化/肝硬化的价值。方法 将该院 2022 年 1 月至 2022 年 12 月住院的慢性乙型肝炎(CHB)患者 80 例纳入研究,同时选取体检健康者 40 例作为健康对照组。根据组织检查结果将纳入研究的 CHB 患者分为无/轻度纤维化组(50 例)和肝显著纤维化/肝硬化组(30 例)。检测各组血清 miR-203 和 CHI3L1 水平,肝纤维化 4 项[Ⅲ型前胶原(P-Ⅲ)、Ⅳ型胶原(C-Ⅳ)、层粘连蛋白(LN),透明质酸酶(HA)]和生化指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)],计算天门冬氨酸氨基转移酶-血小板比值指数(APRI)、肝纤维化指数(FIB-4)。用非参数秩和检验进行组间各项指标的比较。用 Spearman 相关进行 miR-203 和 CHI3L1 与肝纤维化指标的相关性分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 miR-203 和 CHI3L1 单独和联合对肝显著纤维化/肝硬化的诊断效能。**结果** miR-203 与 C-Ⅳ、HA、FIB-4、ALT 呈负相关($r = -0.282, -0.318, -0.238, -0.224, P < 0.05$),与血小板计数(PLT)呈正相关($r = 0.298, P < 0.05$)。CHI3L1 与 C-Ⅳ、HA、LN、FIB-4、APRI、ALT 呈正相关($r = 0.296, 0.467, 0.254, 0.284, 0.300, 0.316, P < 0.05$),与 PLT 呈负相关($r = -0.506, P < 0.05$)。ROC 曲线显示 miR-203 预测肝显著纤维化/肝硬化发生的曲线下面积(AUC)为 0.820, CHI3L1 预测疾病的 AUC 为 0.873,均优于 APRI 和 FIB-4($P < 0.05$),两者联合诊断的 AUC 为 0.895;抗病毒治疗后 miR-203 和 CHI3L1 水平与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血清 miR-203 和 CHI3L1 的检测可用于肝显著纤维化/肝硬化诊断和抗病毒疗效的评价,两者联合应用可提高诊断效能。

关键词: miR-203; 血清壳多糖酶 3 样蛋白 1; 肝纤维; 肝硬化

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.05.005

中图法分类号: R446.11

文章编号: 1673-4130(2024)05-0534-05

文献标志码: A

The diagnostic value of combined detection of serum miR-203 and chitinase 3-like protien 1 for liver significant fibrosis/cirrhosis*

HUA Xin, ZHU Zhe, LOU Kehong, SHI Min

Department of Clinical Laboratory, Ningbo No. 2 hospital, Ningbo, Zhejiang 315010, China

Abstract: Objective To investigate the value of miR-203 and serum chitinase 3-like protein 1 (CHI3L1) alone and in combination for the diagnosis of significant liver fibrosis/cirrhosis. **Methods** Eighty patients with chronic hepatitis B (CHB) who were hospitalized in the hospital from January 2022 to December 2022 were enrolled in the study, while 40 cases of healthy medical examiners were enrolled as the healthy control group. The CHB patients enrolled in the study were divided into the group with no/mild fibrosis (50 cases) and the group with significant fibrosis/cirrhosis (30 cases) based on the results of tissue examination. Serum miR-203 and CHI3L1 levels, four items of hepatic fibrosis [pre-collagen type Ⅲ (P-Ⅲ), collagen type Ⅳ (C-Ⅳ), laminin (LN), and hyaluronidase (HA)] and biochemical indexes [alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST)] were detected in each group, and the aspartate aminotransferase-platelet ratio index (APRI), and liver fibrosis index (FIB-4) were calculated. Comparison of the indices among groups was performed using the nonparametric rank sum test. Correlation analysis of miR-203 and CHI3L1 with liver fibrosis indices was performed using Spearman correlation. The diagnostic efficacy of miR-203 and CHI3L1 alone and in combination for significant hepatic fibrosis/cirrhosis was assessed using the receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** The level of serum CHI3L1 was positively correlated with C-Ⅳ, HA, LN, FIB-4, APRI, ALT ($r = 0.296, 0.467, 0.254, 0.284, 0.300, 0.316, P < 0.05$) and negatively correlated

* 基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2020KY271)。

作者简介:华馨,女,副主任技师,主要从事临床免疫检验的相关研究。

with PLT($r = -0.506, P < 0.05$). The level of serum miR-203 was negatively correlated with(C-IV, HA, FIB-4, ALT) ($r = -0.282, -0.318, -0.238, -0.224, P < 0.05$) and positively correlated with PLT($r = 0.298, P < 0.05$). The ROC curves showed that the area under the curve of miR-203 for predicting the development of significant hepatic fibrosis/cirrhosis was 0.820, and the AUC of CHI3L1 for predicting the disease was 0.873, which were better than those of APRI and FIB-4 ($P < 0.05$), and the AUC for the combined diagnosis was 0.895; after antiviral treatment, the levels of miR-203 and CHI3L1 were compared with those of pre-treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum miR-203 and CHI3L1 assays can be used for the diagnosis of significant liver fibrosis/cirrhosis and the evaluation of antiviral efficacy, and the combination of the two can improve the diagnostic efficacy.

Key words: miR-203; chitinase 3-like protein 1; liver fibrosis; liver cirrhosis

肝纤维化是各种慢性肝病向肝硬化甚至肝癌发展的关键步骤,而乙型肝炎病毒感染又是造成肝纤维化和硬化的主要原因^[1]。肝纤维化是慢性肝脏疾病的动态发展过程^[2],积极准确的早期诊断和有效的抗病毒治疗可阻断肝纤维化、减少肝硬化甚至肝细胞癌(HCC)的发生。肝脏组织病理活检(肝活检)目前仍是肝纤维化诊断的“金标准”^[3],但肝活检的有创性、高成本让患者不易接受,限制了其在临床的应用,因此选用无创技术评估肝纤维化程度非常必要。目前无创评估肝纤维化程度的技术主要有血液学指标检测和影像学评估。血液学指标如传统的肝纤维化 4 项[Ⅲ型前胶原(P-Ⅲ)、Ⅳ型胶原(C-Ⅳ)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸酶(HA)]和基于血液学检测指标得出的天门冬氨酸氨基转移酶-血小板比值指数(APRI)、肝纤维化指数(FIB-4)在临床诊断中特异度不高,诊断价值有限^[4-5]。瞬时弹性成像(TE)能够准确地检测大多数患者的肝纤维化程度,但它对于孕妇和有腹水的患者并不适用,而且其结果会因操作者的不同存在主观性差异^[6]。因此,探寻新的可靠的血清学诊断和预后监测的指标具有至关重要价值。目前微小核糖核酸(miRNA)在肿瘤诊断方面作为生物标志物的作用被广泛而深入地进行了研究,有研究发现 miR-203 在肝纤维化患者中有异常表达,并随着肝纤维化程度的加重而降低^[7]。壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)是一种新兴的生物标志物,可用于肝脏疾病的诊断^[8],但对于肝纤维化分期的应用价值研究有限。本研究旨在通过构建 miR-203 联合 CHI3L1 的诊断模型,探讨其对肝显著纤维化/肝硬化的诊断价值,并与现有的血清标志物及诊断指标进行比较。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2022 年 1 月至 2022 年 12 月于本院住院的慢性乙型肝炎(CHB)患者纳入研究。纳入标准:(1)乙型肝炎表面抗原阳性半年以上,诊断参照《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》^[9]。(2)进行过肝活检且有明确的肝纤维化分期。肝纤维化分期标准参照改良 Metavir 评分系统^[10]:F0 期为无肝纤维化;F1 期为汇管区纤维化扩大,无纤维间隔;F2 期为在 F1 期基础上有纤维间隔形成和桥接纤维化,大部

分小叶结构保留;F3 期为大量纤维间隔形成伴小叶结构紊乱,无肝硬化;F4 期为早期肝硬化,肝实质破坏广泛。排除标准:(1)合并其他类型肝炎病毒感染,如甲型肝炎病毒(HAV)、戊型肝炎病毒(HEV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)等;(2)合并其他类型病毒感染;(3)合并酒精性肝病、自身免疫性肝病、药物性肝损伤等;(4)合并血液系统疾病和恶性肿瘤等。本研究共纳入 80 例 CHB 患者,其中男 49 例,女 31 例,年龄 33~74 岁。根据肝活检结果将 CHB 患者分为无/轻度纤维化组(F0~F1 期)50 例,其中男 31 例,女 19 例,年龄 55(47,62)岁;肝显著纤维化/肝硬化组(F2~F4 期)30 例,其中男 18 例,女 12 例,年龄 50(52,68)岁。另外,选取同期体检健康者 40 例作为健康对照组,其中男 24 例,女 16 例,年龄 45(33,65)岁。各组间年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 主要仪器包括 ABI7500 型实时荧光定量 PCR 检测仪(qPCR)、美康生物 3080 型化学发光仪、西门子 2400 型全自动生化仪完成、安图 A2000 型全自动化学发光测定仪。主要试剂包括 miRNA 提取试剂盒(德国 Qiagen)、反转录合成 cDNA 反应试剂体系(日本 TaKaRa)、qPCR 试剂(日本 TaKaRa)、CHI3L1 磁珠法发光试剂盒(宁波美康)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)检测试剂(宁波塞克),肝纤维化 4 项(HA、P-Ⅲ、LN、C-Ⅳ)检测试剂(郑州安图)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 所有血清标本在采集后 2 h 内,2 000 r/min 离心 10 min,−80 °C 保存。

1.3.2 qPCR 检测血清 miR-203 水平 首先,根据试剂盒说明提取 miRNA,进行 Poly(A)加尾反应和反转录。qPCR 检测采用 SYBR Green 染料法进行定量分析。反应体系 20 μL:TB Green Premix Ex Taq II 10 μL,上下游引物各 0.8 μL,ROX Reference Dye II 0.4 μL,DNA 2 μL,灭菌水 6 μL。反应条件:95 °C 预变性 30 s;40 个循环,每循环为 95 °C 5 s,60 °C 34 s,72 °C 15 s。引物序列由上海生工生物工程公司设计并合成。引物序列如下:miR-203 正向引物 5′-

CCGGGTGAAATGTTT TAGGACCTAG-3', miR-203 反向引物 5'-GCCGCG TGAAATGTTT TAG-3'; 内参为 U6, 检测结果根据标准曲线由软件自动给出 Ct 值, 用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示目的产物的表达水平。

1.3.3 APRI 和 FIB-4 的计算 APRI = AST/AST 正常值上限 × 100 / 血小板计数 (PLT); FIB-4 = (年龄 × AST) / PLT × ALT^{1/2}。PLT 的单位均为 × 10⁹ / L。

1.3.4 CHB 患者治疗前后血清 miR-203 和 CHI3L1 水平的比较 观察并比较 34 例 CHB 患者抗病毒治疗前后的血清 miR-203 和 CHI3L1 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPASS27.0 进行统计学分析。计量资料呈非正态分布, 以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验; 采用 Spearman 相关性分析 miR-203、CHI3L1 和各纤维化指标的相关性; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价 miR-203 和

CHI3L1 单独以及联合诊断肝显著纤维化/肝硬化的价值, 分析灵敏度、特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组间肝纤维化指标比较 3 组间血清 ALT、AST、P-III、C-IV、LN、HA、CHI3LI、miR-203、APRI、FIB-4 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。肝显著纤维化/肝硬化组与健康对照组间上述各项指标比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 无/轻度纤维化组与健康对照组比较, 除 ALT、AST、APRI、FIB-4 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 外, 其他指标差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 肝显著纤维化/肝硬化组与无/轻度纤维化组比较, 除 LN 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 外, 其余各项指标差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 3 组间肝纤维化指标的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	健康对照组 ($n=40$)	无/轻度纤维化组 ($n=50$)	肝显著纤维化/肝硬化组 ($n=30$)	H	P
ALT(U/L)	19.50(16.00, 27.50)	25.90(19.00, 32.00)	43.00(29.50, 55.90) ^{ab}	33.228	<0.001
AST(U/L)	26.25(21.25, 32.75)	24.00(15.00, 32.00)	29.55(21.90, 37.00) ^{ab}	6.434	0.040
P-III (ng/mL)	4.70(3.45, 5.97)	9.55(6.40, 11.90) ^a	15.00(11.20, 21.00) ^{ab}	59.925	<0.001
C-IV (ng/mL)	26.15(22.30, 33.35)	40.30(30.70, 58.67) ^a	105.20(43.00, 143.20) ^{ab}	60.112	<0.001
LN(ng/mL)	34.50(22.72, 42.90)	102.00(74.35, 127.67) ^a	122.55(94.90, 165.00) ^a	77.927	<0.001
HA(ng/mL)	39.90(29.85, 55.35)	79.30(60.62, 110.52) ^a	199.50(126.00, 245.70) ^{ab}	75.990	<0.001
PLT(×10 ⁹ /L)	203.00(198.00, 224.25)	184.50(129.25, 229.50)	105.00(80.00, 166.00) ^{ab}	32.183	<0.001
CHI3LI(ng/mL)	35.70(28.35, 45.65)	124.30(95.00, 181.00) ^a	250.00(181.00, 299.70) ^{ab}	93.017	<0.001
miR-203	1.97(1.56, 2.06)	1.60(1.23, 1.98) ^a	1.01(0.90, 1.23) ^{ab}	43.101	<0.001
APRI	0.31(0.23, 0.38)	0.41(0.24, 0.61)	1.08(0.45, 2.09) ^{ab}	30.929	<0.001
FIB-4	1.43(0.86, 1.92)	1.50(0.94, 1.97)	2.72(1.96, 3.97) ^{ab}	27.270	<0.001

注: 与健康对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与无/轻度纤维化组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.2 miR-203 和 CHI3LI 与各项肝纤维化指标的相关性分析 miR-203 与 HA、C-IV、FIB-4、ALT 呈负相关 ($r = -0.318, -0.282, -0.238, -0.224, P < 0.05$), 与 PLT 呈正相关 ($r = 0.298, P < 0.05$), 而与其他指标 P-III、LN、AST、APRI 无相关性 ($P > 0.05$); CHI3LI 与 ALT、HA、LN、C-IV、APRI、FIB-4 呈正相关 ($r = 0.316, 0.467, 0.254, 0.296, 0.300, 0.284, P < 0.05$), 与 PLT 呈负相关 ($r = -0.506, P < 0.05$), 见表 2。

表 2 miR-203 和 CHI3LI 与各项肝纤维化指标的相关性分析

指标	CHI3LI		miR-203	
	r	P	r	P
ALT	0.316	<0.01	-0.224	<0.05
AST	0.154	0.164	-0.129	0.246

续表 2 miR-203 和 CHI3LI 与各项肝纤维化指标的相关性分析

指标	CHI3LI		miR-203	
	r	P	r	P
P-III	0.179	0.11	-0.188	0.09
C-IV	0.296	<0.01	-0.282	<0.05
LN	0.254	<0.05	-0.185	0.09
HA	0.467	<0.01	-0.318	<0.01
PLT	-0.506	<0.01	0.298	<0.01
APRI	0.300	<0.01	-0.134	0.23
FIB-4	0.284	<0.01	-0.238	<0.05

2.3 miR-203、CHI3LI 单独及联合检测诊断肝显著纤维化/肝硬化的效能分析 miR-203 和 CHI3LI 单独诊断肝显著纤维化/肝硬化的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.820 和 0.873, 高于 APRI 和 FIB-4

($P < 0.05$), CHI3LI 具有较高的灵敏度,但特异度略差。两个指标联合诊断的 ROC 曲线 AUC 为 0.895,

灵敏度和特异度分别为 93.5% 和 73.1%, 优于单独诊断的效能($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 miR-203 和 CHI3LI 单独及联合诊断肝显著纤维化/肝硬化的效能比较

指标	AUC	SE	95%CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)
miR-203	0.820	0.046	0.731~0.909	<0.01	80.6	73.1
CHI3LI	0.873	0.038	0.799~0.946	<0.01	96.8	65.4
APRI	0.770	0.055	0.662~0.877	<0.01	64.5	73.8
FIB-4	0.801	0.053	0.698~0.904	<0.01	61.3	90.4
miR-203+CHI3LI	0.895	0.034	0.829~0.961	<0.01	93.5	73.1

2.4 CHB 患者抗病毒治疗前后 miR-203 和 CHI3LI 水平的变化 34 例 CHB 患者治疗后 CHI3LI 水平较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); miR-203 水平与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 miR-203 和 CHI3LI 水平在抗病毒治疗前后的比较 [$M(P_{25}, P_{75}), n=34$]

时间	miR-203	CHI3LI(ng/mL)
治疗前	1.65(1.34, 1.98)	129.80(95.00, 198.60)
治疗后	1.87(1.23, 2.13)	66.10(52.00, 94.08)
Z	-1.353	-4.017
P	0.176	<0.001

3 讨 论

miRNA 是动物和植物细胞中自然产生的含 18~24 个核苷酸的非编码小 RNA^[11]。miRNA 可以通过调节肝星状细胞(HSC)的活化、增殖、凋亡以及肝纤维化相关信号转导通路在肝纤维化过程中发挥重要作用^[12]。SONG 等^[13]研究发现 miR-203 在肝纤维化组织中用转化生长因子- β 1(TGF- β 1)处理的大鼠肝星状细胞(HSC-T6)中表达下调; HCC 中的 miR-203 因启动子 CpG 高甲基化而沉默。戢敏等^[14]研究发现, 与未复发的 HCC 患者相比, 复发者肝癌组织的 miR-203 表达水平较低; miR-203 是一种潜在的肝癌抑制剂, 较高的 miR-203 表达预测较好的预后^[15]。本课题组前期的研究发现 miR-203 在 CHB 相关疾病中存在差异表达, miR-203 可能通过抑制 HSC 的活化、增殖、凋亡, 抑制巨噬细胞分泌白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 、转化生长因子- β 1 等炎症因子水平而发挥抗纤维化的功能。本研究中, miR-203 的表达与肝纤维化程度呈负相关。以上研究提示 miR-203 可作为一种新型的分子诊断标志物用于肝纤维化的临床诊断。

CHI3LI 是壳多糖酶家族一员, 它能够参与炎症、细胞外基质的重构、细胞增殖分化等多种生理病理过程, CHI3LI 可在多种组织中异常表达, 如脑、肾组织等^[16]。近期研究证实它在肝脏高富集表达, 可以被用作肝脏疾病的诊断标志物, CHI3LI 通过激活 HSC 活

化, 诱导蛋白激酶 B(PKB)/AKT 信号通路和 TGF- β 1 产生, 参与了肝纤维化的发生^[17]。2019 年的《慢性乙型肝炎防治指南》指出, 外周血 CHI3LI 水平与肝纤维化密切相关。也有一些研究证实 CHI3LI 水平随纤维化的进程发展而表达增加^[18], 并且在诊断肝纤维化方面的表现优于传统的肝纤维化 4 项。所以 CHI3LI 作为肝脏相关疾病的诊断标志物是具有一定研究价值的, 可继续探索其在肝纤维化分期中的应用。

由此可见, miR-203 和 CHI3LI 可能通过促进 HSC 的活化和增殖而参与肝纤维化的过程。本研究也证实了 miR-203 和 CHI3LI 在肝纤维化患者中的差异表达, 而且相较于 ALT、AST、APRI、FIB-4 等指标具有更高的灵敏度。在无/轻度纤维化组与健康对照组的比较中, ALT、AST、APRI、FIB-4 差异无统计学意义($P > 0.05$)。该发现也与已有的研究一致, CHB 患者的 ALT 和 AST 水平与肝纤维化程度并不是总是一致^[19]。Spearman 相关分析显示, 血清 CHI3LI 水平与肝纤维化评价指标(HA、LN、C-IV)、无创诊断模型指标(APRI、FIB-4)相关, miR-203 与 HA、C-IV、FIB-4、ALT 等指标相关, 提示血清 CHI3LI 和 miR-203 水平与肝纤维化程度相关。这些研究结果说明 miR-203 和 CHI3LI 均可作为理想的血清学指标用于肝纤维化的诊断。本课题组分析了 miR-203 和 CHI3LI 单独和联合诊断肝显著纤维化/肝硬化的效能, 发现在单独诊断时 miR-203 和 CHI3LI 的 AUC 分别为 0.820 和 0.873, 优于 APRI 和 FIB-4 (AUC 分别为 0.770 和 0.801), 尤其是 CHI3LI 灵敏度为 96.8%, miR-203 在灵敏度(80.6%)和特异度(73.1%)方面均表现出较大的优势。APRI 和 FIB-4 各自在灵敏度或者特异度方面存在不足, 影响了其在临床中的应用。miR-203 和 CHI3LI 联合诊断肝显著纤维化/肝硬化, AUC 为 0.895, 灵敏度(93.5%)和特异度(73.1%)均较高。所以 miR-203 和 CHI3LI 联合诊断对于诊断肝显著纤维化/肝硬化具有实际应用价值, 让无创诊断的优势最大化。

长期抗病毒治疗的目的是阻断肝纤维化、减少肝硬化甚至 HCC 的发生。有研究发现,经过干扰素和核苷类似物治疗的 CHB 患者,CHI3LI 水平明显下降^[18]。因此,在 CHB 患者抗病毒治疗过程中除了检测生化指标和病毒学指标外,也可以通过监测 CHI3LI 浓度的变化来评价抗病毒疗效^[20]。本课题组比较了 34 例经过抗病毒治疗患者的 miR-203 和 CHI3LI 变化,CHI3LI 水平有较明显的下降($P < 0.05$),而 miR-203 相较治疗水平差异无统计学意义($P > 0.05$),这可能与研究样本量有限有关。

综上所述,miR-203 和 CHI3LI 在肝纤维化患者中异常表达,并与肝纤维化指标有相关性,证实两个分子参与了肝纤维化过程。同时,诊断效能的研究结果说明两个指标的诊断效能优于传统的无创评价指标,同时也可用于抗病毒治疗的疗效观察,miR-203 和 CHI3LI 联合应用于肝纤维化/肝硬化的诊断和抗病毒治疗疗效评估具有较高的价值,有利于降低严重肝病的发生率。

参考文献

[1] FUNG J, LUNG M, CHAN A, et al. Trends in liver transplantation for chronic hepatitis B in the era of highly potent antiviral therapies over the past two decades[J]. *Liver Trans*, 2020, 7(10):224-227.

[2] DAWOOD R M, EL-MEGUID M A, SALUM G M, et al. Key players of hepatic fibrosis[J]. *J Interferon cytokine Res*, 2020, 40(10):472-489.

[3] LIU C H, FANG Y L, LIU C J, et al. Splenic arterial pulsatility index to predict hepatic fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(5):2020.

[4] CARAGEA D C, UNGUREANU B S, FLORESCU D N, et al. Noninvasive fibrosis assessment in chronic viral hepatitis C associated with end stage renal disease[J]. *Curr Health Sci J*, 2018, 44(3):206-210.

[5] LIU C H, KAO J H. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection[J]. *Diagnostics(Basel)*, 2022, 12(10):2282.

[6] MIKOLASEVIC I, ORLIC L, FRANJIC N, et al. Transient elastography FibroScan with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease-Where do we stand[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(32):7236-7251.

[7] 华馨,朱喆,楼柯宏. 血清 miR-203 在慢性乙型肝炎患者中的表达及对肝纤维化的预测价值[J]. *中国卫生检验杂志*, 2022, 32(24):3015-3019.

[8] KJAERGAARD A D, JOHANSEN J S, BOJESEN S E, et

al. Role of inflammatory marker YKL-40 in the diagnosis, prognosis and cause of cardiovascular and liver diseases[J]. *Crit Rev Clin Laborat Sci*, 2016, 53(6):396-408.

[9] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019, 11(4):5-27.

[10] BEDOSSA P, POYNARD T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 1996, 24(2):289-293.

[11] LI J, WANG N, WEN X, et al. Serum miRNA-203 as a novel biomarker for the early prediction of acute ST-elevation myocardial infarction[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2022, 15(6):1406-1413.

[12] ZHU S, CHEN X, CHEN Y, et al. Role of microRNAs in hepatic stellate cells and hepatic fibrosis: an update[J]. *Curr Pharm Dec*, 2021, 27(27):3000-3011.

[13] SONG Y, ZHAN L, YU M, et al. TRPV4 channel inhibits TGF- β 1-induced proliferation of hepatic stellate cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):1011-1019.

[14] 戢敏,陈星,刘娇. MicroRNA 在 HBV 相关性肝纤维化中作用的研究进展[J]. *山东医药*, 2018, 58(24):108-109.

[15] ZHENG X B, CHEN X B, XU L L, et al. MiR-203 inhibits augmented proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma residual in promoted regenerating liver[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(3):338-346.

[16] FUKSIEWICZ M, KOTOWICZ B, RUTKOWSKI A, et al. The assessment of clinical usage and prognostic value of YKL-40 serum levels in patients with rectal cancer without distant metastasis [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 1(17):1-8.

[17] HE C H, LEE C G, MA B, et al. N-glycosylation regulates chitinase 3-like-1 and IL-13 ligand binding to IL-13 receptor α 2[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 63(3):386-395.

[18] WANG L, LIU T, ZHOU J, et al. Changes in serum chitinase 3-like 1 levels correlate with changes in liver fibrosis measured by two established quantitative methods in chronic hepatitis B patients following antiviral therapy [J]. *Hepatol Res*, 2018, 48(3):E283-E290.

[19] LI Y C, LI C H, ZHANG L L, et al. Serum CHI3LI as a diagnostic marker and risk factor for liver fibrosis in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(6):4090-4096.

[20] TERRAULT N A, LOK A S F, MCMAHON B J, et al. Update on prevention, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 12(1):33-34.