

# 慢性乙肝患者血清 Tim-3, HBsAg, TGF- $\beta$ 1 水平表达与病情程度相关性研究

刘宗萍 (陕西省宝鸡市口腔医院检验科 陕西宝鸡 721000)

**摘要:** **目的** 探讨慢性乙肝患者血清 T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3 (T lymphocyte immunoglobulin mucin molecule 3, Tim-3)、乙肝表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 和转化生长因子  $\beta$  1 (transforming growth factor beta 1, TGF- $\beta$  1) 表达与病情程度关联性。**方法** 选取宝鸡市口腔医院 2017 年 10 月~2019 年 6 月诊断为慢性乙肝患者 103 例为研究组, 选择同期健康体检者 103 例为对照组, 两组患者均检测肝功能 [肝胆酸 (cholyglycine, CG)、谷氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL)、总胆红素 (total bilirubin, TBIL)]、TGF- $\beta$  1, HBsAg 和 Tim-3 表达情况, 并分析慢性乙肝发病影响因素、各指标水平与肝功能指标水平关联性、诊断效能。**结果** ①研究组 TBIL, DBIL, CG, AST 和 ALT 血清水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $t=24.412\sim53.782$ , 均  $P < 0.05$ )。②研究组 Tim-3, TGF- $\beta$  1 及 HBsAg 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $t=29.878\sim37.574$ , 均  $P < 0.05$ )。③ HBsAg (OR=2.234)、Tim-3 (OR=2.634) 及 TGF- $\beta$  1 (OR=2.768) 均为影响慢性乙肝发病的独立危险因素 ( $\chi^2=5.862\sim11.140$ , 均  $P < 0.05$ )。④ TGF- $\beta$  1, Tim-3 及 HBsAg 与肝功能指标 CG, ALT, AST, DBIL, TBIL 存在显著正相关关系 (均  $P < 0.05$ )。⑤联合诊断敏感度 (95.15%)、特异度 (92.23%) 和准确度 (93.69%) 高于 TGF- $\beta$  1 (79.61%, 76.70% 和 78.16%)、Tim-3 (77.67%, 80.58% 和 79.13%) 及 HBsAg (82.52%, 83.50% 和 83.01%) 单独诊断, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=9.662\sim22.685$ , 均  $P < 0.05$ )。**结论** 慢性乙肝患者 Tim-3, HBsAg 和 TGF- $\beta$  1 水平与肝功能存在正相关关系, 通过联合检测可提升慢性乙肝诊断敏感度及准确度、特异度。

**关键词:** T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3; 乙肝表面抗原; 转化生长因子  $\beta$  1; 慢性乙型肝炎; 病情程度; 诊断价值

**中图分类号:** R512.62; R392.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2019) 06-077-05

**doi:**10.3969 / j.issn.1671-7414.2019.06.019

## Study on the Correlation between the Expression of Serum Tim-3, HBsAg, TGF-beta 1 and the Severity of Chronic Hepatitis B

LIU Zong-ping (Department of Clinical Laboratory, Baoji Stomatological Hospital, Shaanxi Baoji 721000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the T lymphocyte immunoglobulin mucin molecule 3 (Tim-3), hepatitis B surface antigen (HBsAg) and transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta$  1) in patients with chronic hepatitis B correlates with serum expression and disease severity. **Methods** 103 patients with chronic hepatitis B in the Baoji Stomatological Hospital from October 2017 to June 2019 were selected as the study group and 103 healthy people in the same period as the control group. The liver function [Cholyglycine (CG), Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)] were measured. The expression of direct bilirubin (DBIL), total bilirubin (TBIL), TGF-beta 1, HBsAg and Tim-3 were analyzed, and the influencing factors of chronic hepatitis B, the correlation between the levels of various indicators and the levels of liver function indicators, and the diagnostic efficacy were analyzed. **Results** ① The serum levels of TBIL, DBIL, CG, AST and ALT in the study group were higher than those in the control group ( $t = 24.412\sim53.782$ , all  $P < 0.05$ ). ② The levels of Tim-3, TGF-beta 1 and HBsAg in the study group were higher than those in the control group ( $t = 29.878\sim37.574$ , all  $P < 0.05$ ). ③ HBsAg (OR=2.234), Tim-3 (OR=2.634) and TGF- $\beta$  1 (OR=2.768) were independent risk factors for the onset of chronic hepatitis B ( $\chi^2=5.862\sim11.140$ , all  $P < 0.05$ ). ④ There was a significant positive correlation between TGF-beta 1, Tim-3 and HBsAg and liver function indicators CG, ALT, AST, DBIL and TBIL ( $P < 0.05$ ). ⑤ The sensitivity (95.15%), specificity (92.23%) and accuracy (93.69%) of combined diagnosis were higher than those of TGF-beta 1 (79.61%, 76.70%, and 78.16%), Tim-3 (77.67%, 80.58%, and 79.13%) and HBsAg (82.52%, 83.50%, and 83.01%) respectively, with significant differences ( $\chi^2 = 14.207, 9.662, 22.685$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The level of Tim-3, HBsAg and TGF- $\beta$  1 in patients with chronic hepatitis B was positively related to the liver function. The sensitivity, accuracy and specificity of the diagnosis of chronic hepatitis B can be improved by combined detection.

**作者简介:** 刘宗萍 (1973-), 女, 主管检验师, 主要从事临床医学检验相关工作, E-mail:35797727@qq.com。

**Keywords:** Tim-3; HBsAg; TGF- $\beta$ 1; chronic hepatitis B; disease severity; diagnostic value

近年来,慢性乙肝患者患病率呈逐年上升趋势,由于疾病初期无特异性临床表现,故诊断困难,所以血清学指标检测在慢性乙肝患者疾病中的诊疗价值得到普遍关注<sup>[1-2]</sup>。为了研究血清学指标在慢性乙肝患者中的表达情况,本课题首先对所选取研究对象转化生长因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1),T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3(Tim-3)和乙肝表面抗原(HBsAg)表达进行分析,进一步对上述指标在慢性乙肝患者与正常患者中的表达水平及慢性乙肝患者与血清学指标进行 Logistic 分析,同时对上述指标与研究对象肝功能指标进行相关性分析,初步研究 TGF- $\beta$ 1, Tim-3 和 HBsAg 单项检测及联合检测对慢性乙肝患者检测的能效分析。通过本次研究旨在对慢性乙肝患者相关血清水平检测进行进一步的探讨。经查阅文献发现,当前临床并未发现关于上述指标与慢性乙肝病情评估中综合应用价值的系统性研究,基于此,本研究通过比较慢性乙肝患者和健康人群 Tim-3, HBsAg 和 TGF- $\beta$ 1 水平,探讨 Tim-3, HBsAg 和 TGF- $\beta$ 1 与疾病病情程度间的关联性及其诊断价值,以期对疾病临床诊断提供新的思路及途径。报道如下。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选取我院 2017 年 10 月~2019 年 6 月收治的慢性乙肝患者 103 例作为研究组,另选取同期健康体检者 103 例作为对照组。纳入标准:研究组符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)》中慢性乙肝诊断标准<sup>[7]</sup>;年龄 $<60$ 岁;知晓本研究,签署同意书。排除标准:并发肝癌、肝内巨大血管瘤、肝内胆管结石;药物性肝损伤;哺乳期及妊娠期女性;并发免疫功能异常;并发全身性感染性疾病、血液系统及代谢系统病变;纳入研究前 3 个月内采取抗病毒及免疫调节治疗。研究组男性 56 例,女性 47 例;年龄 39~58 岁,平均年龄  $48.06 \pm 4.91$  岁;病情程度:轻度 28 例,中度 43 例,重度 32 例。

表 1 两组患者血清 CG, ALT, AST, DBIL 和 TBIL 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	研究组 ( $n=103$ )	对照组 ( $n=103$ )	$t$	$P$
CG (mg/L)	$30.53 \pm 6.44$	$1.89 \pm 0.51$	44.993	$< 0.001$
ALT (U/L)	$245.33 \pm 40.81$	$27.41 \pm 5.06$	53.782	$< 0.001$
AST (U/L)	$160.27 \pm 25.76$	$31.29 \pm 4.41$	50.087	$< 0.001$
DBIL ( $\mu\text{mol/L}$ )	$6.56 \pm 1.10$	$2.44 \pm 0.68$	32.333	$< 0.001$
TBIL ( $\mu\text{mol/L}$ )	$22.69 \pm 5.91$	$8.28 \pm 0.98$	24.412	$< 0.001$

**2.2 TGF- $\beta$ 1, Tim-3 及 HBsAg 水平比较** 见表 2。研究组 TGF- $\beta$ 1, Tim-3 和 HBsAg 水平高于对照

对照组男性 59 例,女性 44 例;年龄 36~59 岁,平均年龄  $47.89 \pm 5.10$  岁。两组性别、年龄等基线资料均衡可比 ( $P > 0.05$ ),且本研究经我院伦理委员会审批通过。

**1.2 试剂和仪器** 美国 Bio-RAD 公司 Bio-RAD550 型酶标仪,武汉伊莱瑞特生物科技有限公司酶联免疫试剂,美国雅培公司 Abbott Architect I2000 型全自动化学发光免疫系统与配套试剂。

**1.3 方法** 两组均于入院后第 2 天空腹状态下抽取静脉血 5 ml, 3 000 r/min, 离心 10 min, 取上清液, 置于  $-20^\circ\text{C}$  环境中储存待检, 以酶标仪经酶联免疫吸附法测定肝功能指标 (CG, ALT, AST, DBIL 和 TBIL) 水平、TGF- $\beta$ 1 水平;采取全自动化学发光免疫系统与配套试剂,经化学发光微粒子免疫法测定 HBsAg 表达情况;取新鲜肝素锂抗凝外周全血  $100\mu\text{l}$ , 置于流式管内, 加入 PE-Tim-3, FITC-CD8, APC-CD3 荧光单克隆抗体, 于  $4^\circ\text{C}$  环境中避光孵育 30 min, 加入溶血素 1 ml 于室温下避光 10 min, 待其成真性溶液, 离心处理, 经 PBS 洗涤 2 次, 以 PBS  $300\mu\text{l}$  重悬处理, 经流式细胞仪测定 Tim-3 表达情况。

**1.4 统计学分析** 数据处理使用 SPSS 24.0 软件包, 肝功能指标及 TGF- $\beta$ 1, Tim-3 及 HBsAg 以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,  $t$  检验。敏感度、特异度、准确度以  $n(\%)$  表示,  $\chi^2$  检验。慢性乙肝发病影响因素采用 Logistic 回归分析, 血清各指标水平与慢性乙肝肝功能的关联性采用 Pearson 相关性分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 肝功能指标比较** 见表 1。通过对两组患者肝功能指标进行比较, 研究组患者血清 CG, ALT, AST, DBIL 和 TBIL 表达水平均高于对照组, 差异有统计学意义 ( $t=24.412\sim53.782$ , 均  $P < 0.05$ )。

组, 差异均有统计学意义 ( $t=29.878\sim37.574$ , 均  $P < 0.05$ )。

表2 两组患者 TGF- $\beta$ 1, Tim-3 及 HBsAg 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	研究组 ( $n=103$ )	对照组 ( $n=103$ )	$t$	$P$
TGF- $\beta$ 1 (pg/ml)	71.13 $\pm$ 10.18	28.79 $\pm$ 6.44	35.672	< 0.001
Tim-3 (%)	24.44 $\pm$ 6.06	4.70 $\pm$ 2.87	29.878	< 0.001
HBsAg (ng/ml)	3.83 $\pm$ 1.01	0.09 $\pm$ 0.02	37.574	< 0.001

2.3 慢性乙肝发病影响因素的多元回归分析 见表3。以慢性乙肝发病作因变量,将性别、年龄、TGF- $\beta$ 1, Tim-3 及 HBsAg 水平作自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示患者乙肝发病与性别 (OR=1.527), 年龄 (OR=1.959) 均属于独立危

险因素 ( $\chi^2=0.145\sim 0.238$ ,  $P>0.05$ ), 而患者 HBsAg (OR=2.234), Tim-3 (OR=2.634) 及 TGF- $\beta$ 1 (OR=2.768) 均为影响慢性乙肝发病的独立危险因素 ( $\chi^2=5.862\sim 11.140$ , 均  $P<0.05$ )。

表3 慢性乙肝患者发病影响因素 Logistic 分析

项目	$\beta$	S.E.	Wald $\chi^2$	$P$	OR	95%CI
性别	0.423	1.10	0.145	0.621	1.527	1.024~2.276
年龄	0.672	1.379	0.238	0.570	1.959	1.144~3.353
入院时 TGF- $\beta$ 1	1.018	0.305	11.140	0.000	2.768	1.241~6.172
入院时 Tim-3	0.968	0.398	5.921	0.000	2.634	1.219~5.691
入院时 HBsAg	0.804	0.332	5.862	0.000	2.234	1.044~4.781

2.4 TGF- $\beta$ 1, Tim-3, HBsAg 与肝功能指标关联性分析 见表4。通过对 TGF- $\beta$ 1, Tim-3 及 HBsAg 与 CG, ALT, AST, DBIL, TBIL 进行相关性分析,

TGF- $\beta$ 1, Tim-3 及 HBsAg 与 ALT, AST, DBIL, TBIL 均存在显著正相关关系 ( $r=0.698\sim 0.822$ , 均  $P<0.05$ )。

表4 TGF- $\beta$ 1, Tim-3 及 HBsAg 与肝功能指标关联性分析

项目	GG		ALT		AST		DBIL		TBIL	
	$r$	$P$	$r$	$P$	$r$	$P$	$r$	$P$	$r$	$P$
TGF- $\beta$ 1	0.775	< 0.001	0.711	0.006	0.801	< 0.001	0.760	< 0.001	0.751	< 0.001
Tim-3	0.810	< 0.001	0.797	< 0.001	0.788	< 0.001	0.771	< 0.001	0.698	0.010
HBsAg	0.822	< 0.001	0.758	< 0.001	0.782	< 0.001	0.708	0.007	0.751	0.002

2.5 TGF- $\beta$ 1, Tim-3 和 HBsAg 单独及联合诊断效能 见表5。TGF- $\beta$ 1, Tim-3 和 HBsAg 的敏感度、特异度、准确度在单独诊断时结果之间差异无统计学意义 ( $\chi^2=3.241, 2.145$ ,  $P>0.05$ ), 联合诊断时

敏感度、特异度、准确度均高于单独诊断,联合诊断与单独诊断结果经统计学分析,差异有统计学意义 ( $\chi^2=9.662\sim 22.685$ , 均  $P<0.05$ )。

表5 TGF- $\beta$ 1, Tim-3, HBsAg 及联合诊断效能对比 [% ( $n$ )]

项目	TGF- $\beta$ 1	Tim-3	HBsAg	联合诊断	$\chi^2$	$P$
敏感度	79.61% (82/103)	77.67% (80/103)	82.52% (85/103)	95.15% (98/103)	14.027	0.003
特异度	76.70% (79/103)	80.58% (83/103)	83.50% (86/103)	92.23% (95/103)	9.662	0.022
准确度	78.16% (161/206)	79.13% (163/206)	83.01% (171/206)	93.69% (193/206)	22.685	< 0.001

### 3 讨论

由于在慢性乙肝发病机制中,乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染可促使机体免疫系统活化,生成大量细胞因子,而宿主免疫功能状态在疾病发病机制中具有关键作用,可通过免疫应答对宿主自身细胞因子进行调节<sup>[8-10]</sup>。因此相关因子检测对慢性乙肝检测成为一个研究重点, Tim-3 为近年来新发现的一类负性免疫调控因子,在肿瘤、自身免疫性病变、感染性疾病发生中均具有重要作用<sup>[11]</sup>。

Tim-3 通过和配体半乳糖凝集素-9 (Galectin-9) 结合后于调节性 T 细胞 (Treg) 活化过程中增加 Tim-3 蛋白表达水平, Tim-3 水平增加可诱导 Th1 细胞凋亡并抑制 Th1 型免疫反应,从而调节慢性乙肝患者 Th1/Th2 平衡<sup>[12-13]</sup>。而 Th1/Th2 平衡与慢性乙肝患者病情程度的关联性具有重要意义<sup>[14]</sup>。张华琳等<sup>[15]</sup>研究表明,慢性乙肝患者 Tim-3 蛋白表达水平可以作为慢性 HBV 感染者病情变化的监测指标之一。这与本次研究 Tim-3 蛋白表达水平检测结果一致。



而刘霞<sup>[16]</sup>研究指出,慢性乙肝患者外周血 Tim-3 表达水平显著高于健康组,且重度患者 Tim-3 表达水平较轻度患者更高。这与本研究研究组 Tim-3 水平高于对照组结果一致,这也提示 Tim-3 参与了慢性乙肝发生及进展过程。

TGF- $\beta$ 1 可代表 Treg 特性及功能,在免疫调节反应中具有重要作用,其高表达状态可影响机体内 HBV 病毒的清除。临床研究表明, TGF- $\beta$ 1 为肝纤维化关键介导因子,其可增加胶原基因表达、促使成纤维细胞生成,造成细胞外基质异常合成及堆积<sup>[17]</sup>。同时,学者黄国栋等<sup>[18]</sup>指出, TGF- $\beta$ 1 水平在慢性乙肝早期即可异常增高,有望成为疾病早期诊断指标。DENG 等<sup>[19]</sup>认为, TGF- $\beta$ 1 可促使肝细胞损伤坏死、凋亡,其能作用于肝星状细胞,促使其转化为肝纤维母细胞,并合成大量胶原,加速肝纤维化进程。徐爱静等<sup>[20]</sup>研究结果表明,慢性乙肝患者 TGF- $\beta$ 1 表达水平明显增高,且和免疫失衡状态、肝纤维化具有密切关联性。操伟庆等<sup>[21]</sup>研究显示,慢性乙肝患者血清 TGF- $\beta$ 1 含量较正常水平明显增高,其参与了肝脏损伤及病情进展。本研究也表明,研究组 TGF- $\beta$ 1 水平高于对照组,与上述结果具有一致性,表明 TGF- $\beta$ 1 在疾病发生及进展中具有重要作用。此外, HBsAg 为慢性乙肝治疗效果的重要评估指征,其定量监测结果和慢性乙肝患者肝细胞核中 HBV DNA 含量关系密切,能反映肝脏中共价闭合环状 DNA 表达情况<sup>[22]</sup>。同时, HBsAg 还可直接反映机体免疫功能状态<sup>[23]</sup>。但既往多是分析 HBsAg 在慢性乙肝治疗效果评估中的应用价值,徐少华等<sup>[24]</sup>学者证实, HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者血清定量值可以作为慢性乙型肝炎血清学转换且不会因为输血等因素而进行变化,是一种较稳定的检测标志物,提示我们 HBsAg 血清表达作为诊断慢性乙肝的辅助指标之一,具有高稳定性。

在临床检测中, CG, ALT, AST, DBIL 和 TBIL 均为临床评估肝脏功能的指标,若肝脏发生坏死或变性等损伤,则此类指标水平可出现明显异常。而本研究中,我们通过检测血清 CG, ALT, AST, DBIL 和 TBIL 水平与 Tim-3, HBsAg, TGF- $\beta$ 1 进行相关性分析,结果表明肝功能指标与 Tim-3, HBsAg, TGF- $\beta$ 1 间存在显著正相关,且上述血清指标联合诊断敏感度、准确度等显著高于单独诊断。表明通过联合检测 Tim-3, HBsAg, TGF- $\beta$ 1 表达情况,不仅能提高慢性乙肝诊断准确性,最大程度降低漏诊及误诊风险,且可为肝功能的准确评估提供较为全面的检测方式,以此指导临床调整治疗方案,保证治疗有效性及针对性。

综上所述,慢性乙肝患者 Tim-3, HBsAg, TGF- $\beta$ 1 水平在疾病发生及进展中可以作为慢性乙肝进展的检测指标,通过联合检测 Tim-3, HBsAg, TGF- $\beta$ 1 水平,可有效提升慢性乙肝诊断敏感度、准确度及特异度,从而提升检测准确率。本次研究由于纳入样本量过小及不具备大型实验室的研究规范,此项研究可作为参考,以期后期有大样本研究,为疾病临床诊断提供新的思路及途径。

#### 参考文献:

- [1] 陈慎,郑水华,易素芳,等.乙肝肝硬化患者血清 HBsAg 与 HBV DNA 比值在不同病程差异及疗效价值研究[J].现代检验医学杂志,2018,33(4):39-42,46. CHEN Shen, ZHENG Shuihua, YI Sufang, et al. Difference of the ratio of HBsAg to HBV DNA in patients with different severity of chronic hepatitis B virus infection and predictive value for clinical effects [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33 (4): 39-42, 46.
- [2] HAN Qunying, YANG Cuiling, LI Na, et al. Association of genetic variation in B-cell activating factor with chronic hepatitis B virus infection [J]. Immunol Lett, 2017, 188(1):53-58.
- [3] MING Desong, YU Xueping, GUO Ruyi, et al. Elevated TGF- $\beta$ 1/IL-31 pathway is associated with the disease severity of hepatitis B virus-related liver cirrhosis [J]. Viral Immunol, 2015, 28(4):209-216.
- [4] DONG Jie, YANG Xiaofei, WANG Linxu, et al. Modulation of Tim-3 expression by antigen-dependent and -independent factors on T cells from patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 20(7):98.
- [5] 陆伟,张占卿,沈芳,等.血清 HBsAg 和 HBV DNA 定量水平预测慢性乙型肝炎患者肝组织炎症活动度和纤维化程度的评价 [J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(1):20-25. LU Wei, ZHANG Zhanqing, SHEN Fang, et al. Serum HBsAg levels and HBV DNA loads in prediction hepatic histological activity grading and fibrosis in patients with chronic hepatitis B [J]. Journal of Practical Hepatology, 2016, 19 (1): 20-25.
- [6] 余雪平,郭如意,柯邵鹏,等.慢性乙型肝炎及其肝硬化患者 HBsAg 与 HBV DNA 定量变化及其相关性 [J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(5):682-686. YU Xueping, GUO Ruyi, KE Shaopeng, et al. Changes in HBsAg titer and HBV DNA load and their correlation in patients with chronic hepatitis B and HBV-related liver cirrhosis [J]. Journal of Southern Medical University, 2015, 35(5):682-686.
- [7] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年更新版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12):1941-1960. Chinese Society of Hepatology and Chinese Society for Chronic Hepatitis B: A 2015 up date. The guideline

- of prevention and treatment for chronic Hepatitis B: a 2015 updated[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2015,31(12):1941-1960.
- [8] 李虎. 乙肝病毒基因突变及免疫作用对慢性乙型肝炎患者 HBV 相关血清学指标的影响 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- LI Hu. Effect of HBV gene mutation and immune effect on HBV-related serological indexes in patients with chronic hepatitis B[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2018.
- [9] HU Chingchih, JENG Wenjuei, CHEN Yicheng, et al. Memory regulatory T cells increase only in Inflammatory phase of chronic hepatitis B infection and related to Galectin-9/Tim-3 interaction[J]. Sci Rep, 2017,7(1):15280.
- [10] 袁媛, 陈骥, 王亚莉. HBeAg 阴性慢性乙肝合并肝硬化患者血清 HBV-DNA 水平与肝功能的关系 [J]. 山东医药, 2017,57(1):81-83.
- YUAN Yuan, CHEN Ji, WANG Yali. Relationship between serum HBV-DNA level and liver function in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B complicated with liver cirrhosis [J]. Shandong Medicine, 2017,57(1):81-83.
- [11] RONG Y H, WAN Z H, SONG H, et al. Tim-3 expression on peripheral monocytes and CD3+CD16/CD56+natural killer-like T cells in patients with chronic hepatitis B[J]. Tissue Antigens, 2014,83(2):76-81.
- [12] 安仲武, 王波, 戴善梅, 等. 不同状态的乙肝病毒感染者血清 Tim-3 水平与疾病进展关系研究 [J]. 中国实验诊断学, 2017,21(11):1901-1903.
- AN Zhongwu, WANG Bo, DAI Shanmei, et al. Study on the relationship between serum Tim-3 levels and the disease process in different state of hepatitis B virus [J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2017,21(11):1901-1903.
- [13] WANG Lin, ZHAO Chunnan, PENG Qunxin, et al. Expression levels of CD28, CTLA-4, PD-1 and Tim-3 as novel indicators of T-cell immune function in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Biomed Rep, 2014,2(2):270-274.
- [14] YANG Zhixin, LEI Yu, CHEN Chunbo, et al. Roles of the programmed cell death 1, T cell immunoglobulin mucin-3, and cluster of differentiation 288 pathways in the low reactivity of invariant natural killer T cells after chronic hepatitis B virus infection[J]. Arch Virol, 2015,160(10):2535-2545.
- [15] 张华琳. Tim-3 在肝细胞肝癌中的表达及作用研究 [D]. 济南: 山东大学, 2016.
- ZHANG Hulin. Expression and role of Tim-3 in hepatocellular carcinoma cell [D]. Jinan: Shandong University, 2016.
- [16] 刘霞. 非编码 RNA Ftx/microRNA-545 通过下调 Tim-3 促进乙肝肝硬化炎症进展的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2019.
- LIU Xia. Non-coding RNA Ftx/microRNA-545 promotes the progression of hepatitis B cirrhosis by down-regulating Tim-3 [D]. Jinan: Shandong University, 2019.
- [17] YU Xueping, GUO Ruyi, MING Desong, et al. The transforming growth factor  $\beta$  1/interleukin-31 pathway is upregulated in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure and is associated with disease severity and survival[J]. Clin Vaccine Immunol, 2015,22(5):484-492.
- [18] 黄国栋, 谢艺琴, 杨碧新, 等. 慢性乙型肝炎患者血清 TGF- $\beta$  1 水平及其与肝纤维化的相关性研究 [J]. 海南医学, 2015,26(13):1890-1891.
- HUANG Guodong, XIE Yiqin, YANG Bixin, et al. Study of serum TGF- $\beta$  1 levels in patients with chronic hepatitis B virus infection and its correlation with hepatic fibrosis [J]. Hainan Medicine Journal, 2015,26(13):1890-1891.
- [19] DENG Yanru, YOSHIDA K, JIN Qinglong, et al. Reversible phospho-Smad3 signalling between tumour suppression and fibro-carcinogenesis in chronic hepatitis B infection[J]. Clin Exp Immunol, 2014,176(1):102-111.
- [20] 徐爱静, 薛建亚, 余思雨, 等. 慢性乙肝患者血清 TGF- $\beta$  1 含量检测及与肝纤维化、Th1/Th2 免疫水平的相关关系 [J]. 海南医学院学报, 2018,24(2):195-197,201.
- XU Aijing, XUE Jianya, YU Siyu, et al. The correlation of serum TGF- $\beta$  1 content with liver fibrosis and Th1/Th2 immune levels in patients with chronic hepatitis B [J]. Journal of Hainan Medical University, 2018, 24 (2): 195-197,201.
- [21] 操伟庆, 季榕. 慢性乙型肝炎患者血清中 IL-17A 和 TGF- $\beta$  1 水平的变化及意义 [J]. 贵州医科大学学报, 2017,42(12):1431-1435.
- CAO Weiqing, JI Rong. The changes and significance of IL-17A and TGF- $\beta$  1 level in the serum of patients with chronic hepatitis B [J]. Journal of Guizhou Medical University, 2017,42(12):1431-1435.
- [22] KIM G A, LIM Y S, AN J, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability[J]. Gut, 2014,63(8):1325-1332.
- [23] 唐子淋, 刘妍, 刘佳梁, 等. HBsAg/HBsAb 双阳性慢性乙型肝炎患者 HBV S 基因免疫逃逸相关变异分析 [J]. 传染病信息, 2018,31(2):116-120.
- TANG Zilin, LIU Yan, LIU Jialiang, et al. Analysis of HBV S gene immune escape related mutation in chronic hepatitis B patients with HBsAg / HBsAb co-existence [J]. Infectious Disease Information, 2018, 31 (2): 116-120.
- [24] 徐少华, 赵静, 朱琳, 等. HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者大量输血后其血清标志物变化研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2017,32(6):147-150.
- XU Shaohua, ZHAO Jing, ZHU Lin, et al. Changes of serum markers in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B after massive blood transfusion [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017,32(6):147-150.

收稿日期: 2019-08-11

修回日期: 2019-09-29