慢性 HBV 感染患者血清 CP，HNF 1α 与肝组织病理分级及分期的相关性研究

泽汪格玛，杨建蓉，欧仕颖，余长芳（甘孜藏族自治州人民医院，四川甘孜 626000）

摘　要：目的　分析慢性乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）感染者血清铜蓝蛋白（ceruloplasmin，CP）、肝细胞核因子 1α（hepatocyte nuclear factor 1α，HNF 1α）与肝组织病理分级及分期的相关性。**方法**　选取 2018 年 2 月～ 2020 年 12 月于甘孜藏族自治州人民医院就诊并接受肝脏活组织检查的慢性 HBV 感染者 158 例，并选取同期医院内体检正常者 50 例为对照组，检测血清 CP，HNF 1α，丙氨酸氨基转移酶（alanine transferase，ALT）和天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate amino transferase，AST），并对慢性 HBV 感染患者进行肝穿刺病理检查，评估组织炎症分级（G0 ～ G3）和纤维化分期（F0 ～ F4），分析患者血清 CP，HNF 1α 水平与肝组织病理分级及分期的相关性。**结果**　感染组 CP（205.63±18.74 mg/L）和 HNF 1α（3.25±0.91 ng/ml）水平低于对照组（283.59±22.35 mg/L，6.38±0.83 ng/ml），ALT（149.67±23.91 U/L）和 AST（109.84±19.23 U/L.）水平高于对照组（25.13±5.62 U/L，19.93±4.37 U/L），差异具有统计学意义（t=21.634 ～ 36.457，均 P ＜ 0.05）。＜ G2 级患者 CP（211.37±20.54 mg/L）和 HNF 1α（3.42±1.05 ng/ml）水平高于≥ G2 级者（186.86±15.32 mg/L，2.69±0.83 ng/ml）；ALT（134.56±17.68 U/L）和 AST（92.53±17.93 U/L）水平低于≥ G2 级者（199.08±22.34 U/L，166.45±20.58 U/L），差异具有统计学意义（t=3.872 ～ 21.183，均 P ＜ 0.05）。＜ F2 期患者 CP（215.69±21.37 mg/L）和 HNF 1α（3.58±1.12 ng/ml）水平高于≥ F2 期者（171.54±16.64 mg/L，2.13±0.55 ng/ml）；ALT（130.25±16.52 U/L）和 AST（84.53±18.23 U/L）水平低于≥ F2 期者（215.48±21.69 U/L，195.61±21.37 U/L），差异均具有统计学意义（t=7.431 ～ 30.857，均 P ＜ 0.05）。血清 CP 和 HNF 1α 升高分别是肝组织炎症（OR=0.776，0.832）或纤维化显著（OR=0.753，0.848）的独立保护因素（均 P ＜ 0.05）；CP，HNF 1α 分别与 ALT 和 AST 呈负相关性（r=–0.452，–0.429；–0.521，–0.483，均 P ＜ 0.05）。**结论**　血清 CP 和 HNF 1α 水平与慢性 HBV 感染患者病情严重程度密切相关，可反映肝组织炎症及纤维化进程。

关键词：乙型肝炎病毒；铜蓝蛋白；肝细胞核因子 1α；肝组织炎症；纤维化
中图分类号：R512.62；R446　**文献标识码：**A　**文章编号**:1671-7414（2022）03-177-05
doi:10.3969/**j.issn.**1671-7414.2022.03.037

Correlation between Serum CP, HNF 1α and Pathological Grading, Staging of Liver Tissues in Patients with Chronic HBV Infection

ZE Wanggema, YANG Jian-rong, OU Shi-ying, YU Chang-fang

(*Ganzi Tibetan Autonomous Prefecture People's Hospital, Sichuan Ganzi* 626000*, China*)

Abstract : Objective　To analyze the correlation between serum ceruloplasmin (CP), hepatocyte nuclear factor 1α (HNF 1α) and pathological grading, staging of liver tissues in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. **Methods**　A total of 158 patients with chronic HBV infection undergoing liver biopsy in Ganzi Tibetan Autonomous Prefecture People's Hospital were enrolled from February 2018 to December 2020, while other 50 normal controls during the same period were enrolled as control group. The levels of serum CP, HNF 1α, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were detected. The pathological examination of liver puncture was applied in patients with chronic infection. The grading of tissue inflammation (G0 ～ G3) and fibrosis staging (F0 ～ F4) were assessed. The correlation between serum CP and HNF 1α levels and pathological grading, staging of liver tissues were analyzed. **Results**　The levels of CP (205.63 ± 18.74 mg/L) and HNF 1α (3.25 ± 0.91 ng/ml) in infection group were lower than those in control group（283.59 ± 22.35 mg/L, 6.38 ± 0.83 ng/ml）, while levels of ALT (149.67 ± 23.91 U/L) and AST (109.84 ± 19.23 U/L) were higher than those in control group（25.13 ± 5.62 U/L，19.93 ± 4.37 U/L）, the differences were statistically significant (t=21.634 ~ 36.457, all P ＜ 0.05). The levels of CP (211.37 ± 20.54 mg/L) and HNF 1α (3.42 ± 1.05 ng/ml) in ＜ G2 patients were higher than those in ≥ G2 patients（186.86 ± 15.32 mg/L，2.69 ± 0.83 ng/ml）, while levels of ALT (134.56 ± 17.68 U/L) and AST (92.53 ± 17.93 U/L) were lower than those in ≥ G2 patients（199.08 ± 22.34 U/L, 166.45 ± 20.58 U/L）, the differences were statistically significant

作者简介：泽汪格玛（1984–），女，本科，主管检验师，研究方向：分子诊断，E-mail：zwgm21470@163.com。

(*t*=3.872 ~ 21.183, all $P < 0.05$). The levels of CP (215.69 ± 21.37 mg/L) and HNF 1 α (3.58 ± 1.12 ng/ml) in < F2 patients were higher than those in ⩾ F2 patients（171.54 ± 16.64 mg/L，2.13 ± 0.55 ng/ml）, while levels of ALT (130.25 ± 16.52 U/L) and AST (84.53 ± 18.23 U/L) were lower than those in ⩾ F2 patients（215.48 ± 21.69 U/L，195.61 ± 21.37 U/L）, the differences were statistically significant (*t*=7.431 ~ 30.857, all $P < 0.05$). The increased serum CP and HNF 1 α were independent protective factors of significant inflammation (OR=0.776 ， 0.832) or fibrosis (OR=0.753, 0.848) in liver tissues ($P < 0.05$). CP and HNF 1 α were negatively correlated with ALT and AST (*r*=–0.452, –0.429; –0.521，–0.483, all $P < 0.05$), respectively. **Conclusion** The levels of serum CP and HNF 1 α were closely related to the conditions of patients with chronic HBV infection, which can reflect the process of inflammation and fibrosis in liver tissues.

Keywords: hepatitis B virus; ceruloplasmin; hepatocyte nuclear factor 1 α ; liver tissue inflammation; fibrosis

乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）是嗜肝 DNA 病毒，全球约有 20 亿人口曾感染 HBV，其中有 2.4 亿人为慢性 HBV 感染者[1]。持续性 HBV 感染对肝脏功能有严重损伤，慢性 HBV 感染也是导致肝硬化、肝细胞癌的主要因素[2-3]。目前，慢性乙型肝炎防治指南推荐丙氨酸氨基转移酶（alanine transferase，ALT）＞2 倍正常值上限的慢性乙肝患者进行肝脏活组织检查，以指导抗病毒治疗[4]。但肝脏活组织检查存在一定的局限性[5]，因此，急需无创性检测指标用于评估患者是否需要抗病毒治疗。铜蓝蛋白（ceruloplasmin，CP）、肝细胞核因子 1 α（hepatic nuclear factor 1 α，HNF 1 α）均可反映肝功能状态，相关报道显示，血清 CP，HNF 1 α 可用于各种肝病的诊断与鉴别[6-7]。但在慢性 HBV 感染患者肝脏炎症及纤维化进展过程中，上述指标是否可准确反映慢性 HBV 感染患者肝脏炎症分级和纤维化分期尚不明确。有鉴于此，本研究对血清 CP，HNF 1 α 与慢性 HBV 感染患者肝组织病理分级及分期的关系进行研究，旨在为慢性 HBV 感染的临床评估与治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 2 月 ~ 2020 年 12 月于甘孜藏族自治州人民医院就诊并接受肝脏活组织检查的慢性 HBV 感染者 158 例为感染组，年龄 26~68(43.26 ± 10.57) 岁；男性 105 例，女性 53 例。纳入标准：①慢性 HBV 感染符合 2015 版《慢性乙型肝炎防治指南》[8] 中的相关定义；②年龄 18~70 周岁；③接受肝脏活组织检查；④自愿参与本研究，并签署知情同意书。排除标准：①近 1 个月内服用免疫抑制剂或其他影响本研究结果药物，如可的松、强的松等；②存在肝脏活组织检查禁忌症；③并发其他类型病毒性肝炎或其他肝脏疾病；④伴有严重心、肺、肾等功能障碍；⑤并发恶性肿瘤、全身性炎症疾病或自身免疫性疾病；⑥处于妊娠期、哺乳期妇女。并选取同期医院内体检正常者 50 例为对照组，年龄 24~70 岁，平均年龄 45.53 ± 11.82 岁；男性 30 例，女性 20 例。两组受试者年龄、性别比例资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。本研究已通过医院伦理委员会审批。

1.2 仪器与试剂 肝功能指标的检测采用 7600 型全自动生化分析仪及配套试剂（日本日立）；CP，HNF 1 α 的检测采用酶联免疫吸附法试剂盒（美国 Bio Rad）。

1.3 方法 清晨采集受试者空腹静脉血 5 ml，室温下静置 20 min，3 000 r/min 离心 15 min 分离上层血清，检测 ALT，AST，CP 和 HNF 1 α 含量。感染组患者在腹部 B 超引导下进行肝穿刺活检，穿刺针刺入深度至少 2cm，获取肝组织立即送病理科，采用 HE 染色，通过 Metavir 评分[9] 对肝组织炎症和纤维化程度进行评级，其中肝组织炎症分为 4 级：无炎症活动为 G0 级，轻度炎症活动为 G1 级，中度炎症活动为 G2 级，重度炎症活动为 G3 级；肝纤维化分为 5 期：无病变为 F0 期，汇管区纤维性扩大但无纤维间隔形成为 F1 期，汇管区纤维性扩大且少数纤维间隔形成为 F2 期，多数纤维化间隔形成但无硬化结节为 F3 期，肝硬化为 F4 期。肝组织炎症活动分级＞ G2 级、肝纤维化分期＞ F2 期提示炎症显著或纤维化程度显著。

1.4 统计学分析 应用统计学软件 SPSS19.0 分析处理数据，正态计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用单因素方差分析或 *t* 检验，偏态数据进行正态变换后再进行比较；计数资料以例数（*n*）或率（%）表示，采用 χ^2 检验；采用 Logistic 回归模型分析影响肝组织炎症和纤维化的因素；相关性分析采用 Paerson 相关系数描述，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 CP，HNF 1 α，ALT 及 AST 水平的比较 检测感染组和对照组血清 CP，HNF1 α，ALT 及 AST 水平，结果显示，感染组血清 CP（205.63 ± 18.74mg/L），HNF1 α（3.25 ± 0.91ng/ml）水平低于对照组（283.59 ± 22.35mg/L, 6.38 ± 0.83ng/ml），ALT（149.67 ± 23.91U/L），AST（109.84 ± 19.23U/L）水平高于对照组（25.13 ± 5.62U/L, 19.93 ± 4.37U/L），差异均有统计学意义（*t*=24.440, 21.634; 36.457, 32.743, 均 $P<0.001$）。

2.2 不同肝组织炎症分级的慢性 HBV 感染患者血清 CP，HNF 1α，ALT 及 AST 水平比较 根据 Metavir 评分对肝组织炎症进行评估，＜ G2 级 121 例（G0 级 19 例，G1 级 102 例），≥ G2 级 37 例（G2 级 23 例，G3 级 14 例）。比较＜ G2 级和≥ G2 级慢性 HBV 感染患者血清 CP，HNF1α，ALT 及 AST 水平，结果显示，<G2 级患者血清 CP（211.37 ± 20.54mg/L），HNF1α（3.42 ± 1.05ng/ml）水平高于≥ G2 级者（186.96 ± 15.32mg/L, 2.69 ± 0.83ng/ml）；ALT（134.56 ± 17.68U/L），AST（92.53 ± 17.93U/L）水平低于≥ G2 级者（199.08 ± 22.34U/L, 166.45 ± 20.58U/L），差异均有统计学意义（t=6.704, 3.872; 18.212, 21.183, 均 P<0.001）。

2.3 不同肝纤维化分期的慢性 HBV 感染患者血清 CP，HNF 1α，ALT 及 AST 水平比较 根据 Metavir 评分对肝纤维化程度进行评估，＜ F2 期 122 例（F0 期 55 例，F1 期 67 例），≥ F2 期 36 例（F2 期 25 例，F3 期 7 例，F4 期 4 例）。比较＜ F2 期和≥ F2 期慢性 HBV 感染患者血清 CP，HNF 1α，ALT 及 AST 水平，结果显示，＜ F2 期患者 CP（215.69 ± 21.37mg/L），HNF1α（3.58 ± 1.12ng/ml）水平高于≥ F2 期者（171.54 ± 16.64mg/L, 2.13 ± 0.55ng/ml）；ALT（130.25 ± 16.52U/L），AST（84.53 ± 18.23U/L）水平低于≥ F2 期者（215.48 ± 21.69U/L, 195.61 ± 21.37U/L），差异均有统计学意义（t=11.408, 7.431; 25.229, 30.857, 均 P<0.001）。

2.4 肝组织炎症或纤维化显著的危险因素分析 见表 1。采用 Logistic 回归模型分析影响肝组织炎症和纤维化的因素，结果显示，血清 CP，HNF 1α 升高分别是肝组织炎症或纤维化显著的独立保护因素（P<0.05）。

表 1 肝组织炎症或纤维化显著的危险因素分析

类别		β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
炎症显著	CP（mg/L）	–0.253	0.125	4.097	0.776	0.608 ~ 0.992	0.044
	HNF 1α（ng/ml）	–0.184	0.084	4.798	0.832	0.706 ~ 0.981	0.029
	ALT（U/L）	0.394	0.206	3.658	1.483	0.990 ~ 2.221	0.056
	AST（U/L）	0.361	0.224	2.597	1.435	0.925 ~ 2.226	0.108
纤维化显著	CP（mg/L）	–0.284	0.113	6.317	0.753	0.603 ~ 0.939	0.012
	HNF 1α（ng/ml）	–0.165	0.078	4.475	0.848	0.728 ~ 0.988	0.035
	ALT（U/L）	0.378	0.231	2.678	1.459	0.928 ~ 2.295	0.102
	AST（U/L）	0.314	0.185	2.881	1.369	0.953 ~ 1.967	0.090

2.5 慢性 HBV 感染患者血清 CP，HNF 1α，ALT 及 AST 水平相关性分析 采用 Paerson 相关系数描述慢性 HBV 感染患者血清 CP，HNF 1α，ALT 及 AST 水平相关性，结果显示，CP，HNF 1α 与 ALT，AST 呈负相关性（r=–0.452，–0.429；–0.521，–0.483，均 P<0.001）。

3 讨论

临床数据显示，HBV 感染患者中大多为慢性感染状态，表现为血清乙肝病毒表面抗原（HBsAg）和 / 或 HBV DNA 阳性持续时间≥ 6 个月，这种持续感染可引起肝组织出现纤维化，甚至肝硬化 [10]。目前，临床常用肝组织活检评价肝脏病变的严重程度，推荐 Metavir 评分对组织炎症与纤维化程度进行分期，但肝组织活检属于有创性检查，结果判读有一定的主观差异 [11]。而肝脏瞬时弹性成像技术虽属于无创性检查，但容易受腹腔积液、肥胖等因素的影响 [12]。因此，对于无法进行肝组织活检、肝脏瞬时弹性成像技术等检查的患者，亟需其他可客观评估病情严重程度的指标。

血清学检查具有无创、重复性好、价格便宜等特点，是反映肝性病理损伤的理想指标 [13]。CP 是肝脏合成的糖蛋白，可反映肝脏合成功能，在各种肝病中的临床应用价值受到广泛关注 [14]。CORRADINI 等 [15] 纳入 328 例非酒精性脂肪肝患者，发现 CP 基因多态性可能与患者高铁蛋白血症和肝铁储量增加有关，携带有这种变异的患者存在更严重的肝纤维化。WANG 等 [16] 通过分析细胞因子表达谱发现，CP 可能有助于修复氧化应激，维持肝细胞在无药耐受同种异体原位肝移植模型中的生存。KANG 等 [17] 通过回顾性研究，血清 CP 水平与 HBV 感染患者肝纤维化呈负相关，联合 CP，血小板和 HBsAg 可有效预测显著纤维化，晚期纤维化和肝硬化。HNF 1α 主要表达于肝脏，可调控肝脏中多个基因表达，参与脂代谢、碳水化合物的合成及代谢等生物过程，对于促进肝细胞的分化成熟，维持肝细胞正常的功能有重要作用 [18]。基础研究成

果表明，沉默 HNF1α 可激活炎症信号通路，加重正常干细胞的损伤和肝纤维化程度 [19]。邓羊羊等 [20] 采用免疫组织化学染色法对慢性乙型肝炎患者的肝穿刺组织观察显示，HNF1α 的表达强度随着肝脏炎症及纤维化程度的加重而降低，提示 HNF 1α 可能在肝脏炎症及纤维化过程中其负向调控作用。上述研究表明，CP，HNF1α 可用于 HBV 感染的病情评估。

本研究对血清 CP，HNF1α 与慢性 HBV 感染患者病情严重程度进行分析，结果显示，感染组 CP，HNF 1α 水平低于对照组，进一步表明上述指标与慢性 HBV 感染密切相关，是判断是否存在疾病的潜在诊断标志。同时，不同肝组织炎症、纤维化程度患者 CP，HNF1α 水平有显著差异，CP，HNF 1α 分别与肝功能酶谱 ALT，AST 呈负相关，血清 CP，HNF1α 升高可能是肝组织炎症或纤维化显著的独立保护因素，由此推测，CP，HNF 1α 可能参与了慢性 HBV 感染患者肝组织病理变化过程，可用于评估慢性 HBV 感染患者病情严重程度。

综上所述，血清 CP，HNF 1α 水平与慢性 HBV 感染患者病情严重程度密切相关，可反映肝组织炎症及纤维化进程，有望作为临床反映慢性 HBV 感染患者肝组织病理变化的敏感指标。但本研究病例样本数较少，仍需要更大样本，进一步阐明 CP，HNF 1α 在慢性肝损伤、肝纤维化中的生物学特征。

参考文献：

[1] SHIH C, YANG C C, CHOIJILSUREN G, et al. Hepatitis B virus[J].Trends in Microbiology, 2018, 26(4): 386-387.

[2] TAO Jian, ZHANG Weimin, YUE Huakui,et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in Shenzhen, China, 2015-2018[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 13948.

[3] XIE Youhua. Hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2017, 1018: 11-21.

[4] ZHANG Yongyuan, HU Keqin. Rethinking the pathogenesis of hepatitis B virus (HBV) infection[J]. Journal of Medical Virology, 2015, 87(12): 1989-1999.

[5] 唐伯莹 , 杨晴 , 王岩 , 等 . 肝硬度值在 ALT 低于 2 倍正常值上限慢性 HBV 感染者肝纤维化中的应用价值 [J]. 实用医学杂志 , 2019, 35(20):3168-3172.
TANG Boying, YANG Qing, WANG Yan, et al. Value of liver stiffness measurement in diagnosis of liver fibrosis in chronic HBV-infected patients with ALT less than double upper limit of normal [J]. The Journal of Practical Medicine, 2019, 35(20):3168-3172.

[6] 周香雪 , 何荣兴 , 蒲小勇 , 等 . 肝豆状核变性携带者的临床特点及治疗策略 [J]. 中华医学杂志 , 2019, 99(11):806-811.
ZHOU Xiangxue, HE Rongxing, PU Xiaoyong, et al. Clinical characteristics of the Wilson disease carrier[J]. National Medical Journal of China, 2019, 99(11):806-811.

[7] RENZULLI M, CLEMENTE A, TOVOLI F A, et al. Hepatocellular adenoma: An unsolved diagnostic enigma[J]. World Journal of Gastroenterology, 2019, 25(20): 2442-2449.

[8] 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 更新版)[J]. 临床肝脏病杂志 , 2015, 31(12): 1941-1960.
Chinese Society of Hepatology of Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases of Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2015, 31(12): 1941-1960.

[9] GAGGINI M C, NAVARRO R S, STEFANINI A R, et al. Correlation between METAVIR scores and Raman spectroscopy in liver lesions induced by hepatitis C virus: a preliminary study[J]. Lasers in Medical Science, 2015, 30(4): 1347-1355.

[10] KANDA T, GOTO T, HIROTSU Y, et al. Molecular mechanisms driving progression of liver cirrhosis towards hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C infections:a review[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(6): 1358.

[11] GRANT J L, AGABA P, UGOAGWU P, et al. Changes in liver stiffness after ART initiation in HIV-infected Nigerian adults with and without chronic HBV[J]. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2019, 74(7): 2003-2008.

[12] 丁荣蓉 , 陆伟 , 王雁冰 , 等 . 采用瞬时弹性成像技术和血清标志物预测丙氨酸转氨酶轻度升高的慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度 [J]. 中华传染病杂志 , 2019, 37(2): 72-76.
DING Rongrong, LU Wei, WANG Yanbing, et al. Prediction of hepatic fibrosis by FibroScan and serum markers in chronic hepatitis B patients with mildly elevated alanine transaminase levels [J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2019, 37(2):72-76.

[13] 谭洪辉 , 邱振华 , 萧飞 , 等 . 多项血清自身免疫抗体及红细胞分布宽度对自身免疫性肝炎鉴别诊断价值分析 [J]. 现代检验医学杂志 , 2020, 35(2):28-31.
TAN Honghui, QIU Zhenhua, XIAO Fei, et al. Value of multiple serum autoantibodies and red blood cell distribution width in differential diagnosis of autoimmune hepatitis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(2):28-31.

[14] ZHENG Jiahou, CHEN Min, LIU Guohao, et al. Ablation of hephaestin and ceruloplasmin results in Iron accumulation in adipocytes and type 2 diabetes[J]. FEBS Letters, 2018, 592(3): 394-401.

[15] CORRADINI E, BUZZETTI E, DONGIOVANNI P, et al. Ceruloplasmin gene variants are associated with hyperferritinemia and increased liver Iron in patients with NAFLD[J]. Journal of Hepatology, 2021, 75(3): 506-513.

[16] WANG Peiwen, WU Tungho, PAN Tailong, et al. Integrated proteome and cytokine profiles reveal ceruloplasmin eliciting liver allograft tolerance via

antioxidant cascades [J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 2216.
[17] KANG Nailing, ZHANG Jiemin, LIN Mengxin, et al. Serum ceruloplasmin can predict liver fibrosis in hepatitis B virus-infected patients[J]. World Journal of Gastroenterology, 2020, 26(27): 3952-3962.
[18] WANG Xue, HASSAN W, ZHAO Jing, et al. The impact of hepatocyte nuclear factor-1α on liver malignancies and cell stemness with metabolic Consequences[J]. Stem Cell Research & Therapy, 2019, 10(1): 315.
[19] QIAN Hui, DENG Xing, HUANG Zhaowei, et al. An HNF1α-regulated feedback circuit modulates hepatic fibrogenesis via the crosstalk between hepatocytes and hepatic stellate cells[J]. Cell Research, 2015, 25(8): 930-945.
[20] 邓羊羊 , 葛善飞 , 余燕青 , 等 . 肝细胞核因子 1α 在慢性乙型肝炎患者肝脏炎症及纤维化发生发展过程中的表达变化及其意义 [J]. 中华肝脏病杂志 , 2021, 29(2):121-125.
DENG Yangyang, GE Shanfei, YU Yanqing, et al. Alteration on hepatocyte nuclear factor 1α expressions and significance in the process of occurrence and development of liver inflammation and fibrosis in patients with chronic hepatitis B [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2021, 29(2):121-125.

收稿日期：2021-05-17
修回日期：2021-11-22

（上接第 123 页）

[15] TALBI R, NAVARRO V M. Novel insights into the metabolic action of Kiss1 neurons[J]. Endocrine Connections, 2020, 9(5): R124-R133.
[16] BOWE J E, HILL T G, HUNT K F, et al. A role for placental Kisspeptin in β cell adaptation to pregnancy[J]. JCI Insight, 2019, 4(20): 124540.
[17] 王卓群 , 王鹏 , 胡红琳 , 等 . 妊娠期糖尿病患者血清 Kisspeptin 表达水平及其影响因素研究 [J]. 中国全科医学 , 2018, 21(35): 4312-4315, 4321.
WANG Zhuoqun, WANG Peng, HU Honglin, et al. Serum level of Kisspeptin and its influence in patients with gestational diabetes mellitus [J].Chinese General Practice, 2018, 21(35):4312-4315, 4321.
[18] 王文丽 , 高妍 , 孙红 . 观察芪麦益气汤联合门冬胰岛素对妊娠期糖尿病患者胰岛 β 细胞功能及血清 PAPP-A, Kisspeptin 水平的影响 [J]. 湖北中医药大学学报 , 2020, 22(3):40-43.
WANG Wenli, GAO Yan, SUN Hong. Effects of Qimai Yiqi decoction assisted insulin aspart on islet β-cell function and levels of serum PAPP-A and Kisspeptin in patients with gestational diabetes mellitus [J]. Journal of Hubei University of Chinese Medicine, 2020, 22(3)：40-43.
[19] ARMAN Y, KIRNA K, UGURLUKISI B, et al. The effects of blood glucose regulation in Omentin-1 levels among diabetic patients[J].Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2017, 125(4):262-266.
[20] 李晓红 , 潘宝龙 , 马润玫 . 脂肪因子 Omentin-1 与妊娠期糖尿病相关性研究 [J]. 国际检验医学杂志 , 2017, 38(3): 291-294.
LI Xiaohong, PAN Baolong, MA Runmei. Study on correlation between serum Omentin-1 and gestational diabetes mellitus[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2017, 38(3):291-294.
[21] WANG Zhen, LONG Qiaoyun, CHEN Lin, et al. Inhibition of H3K4 demethylation induces autophagy in cancer cell lines[J]. Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research, 2017, 1864(12): 2428-2437.
[22] ABU-FARHA M, GHOSH A, AL-KHAIRI I, et al. The multi-faces of Angptl8 in health and disease: Novel functions beyond lipoprotein lipase modulation[J]. Progress in Lipid Research, 2020, 80(4): 101067.
[23] SUN Liangliang, LIU Tianjin, LI Limei, et al. Transplantation of betatrophin-expressing adipose-derived mesenchymal stem cells induces β-cell proliferation in diabetic mice[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2017, 39(4): 936-948.
[24] GHASEMI H, KARIMI J, KHODADADI I, et al. Association beween rs2278426(C/T) and rs892066(C/G)variants of ANGPTL8(betatrophin) and susceptibility to type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2019, 33(1): e22649.
[25] ZHENG Tianpeng, GE Bo, LIU Hongbo, et al. Triglyceride-mediated influence of serum angiopoietin-like protein 8 on subclinical atherosclerosis in type 2 diabetic patients: results from the GDMD study in China[J].Cardiovascular Diabetology, 2018, 17(1): 84.
[26] 杜珂珂 , 徐峰 , 李喜梅 , 等 . 血清视黄醇结合蛋白 4 及血清 Lipasin 与妊娠糖尿病血管并发症相关性分析 [J]. 中华内分泌外科杂志 , 2019, 13(2):150-153.
DU Keke, XU Feng, LI Ximei, et a1. Correlation analysis of serum retinol binding protein 4 and serum Lipasin level with vascular complications in gestational diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Endocrine Surgery, 2019, 13(2) ： 150-153.
[27] CIBICKOVA L, SCHOVANEK J, KARASEK D. Changes in serum lipid levels during pregnancy in women with gestational diabetes. A narrative review[J]. Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia, 2021, 165(1): 8-12.
[28] 陈丽华 , 王思思 , 朱婕曼 , 等 . 高龄产妇孕中期血清 FPG,HbA1c 及 TC 联合检测预测 GDM 风险的临床研究 [J]. 现代检验医学杂志 , 2020, 35(6):33-37.
CHEN Lihua, WANG Sisi, ZHU Jieman,et al. Clinical study on prediction of GDM risk by combined detection of serum FPG,HbA1c and TC in the second trimester of pregnancy in elderly women [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(6):33-37.

收稿日期 :2021-10-25
修回日期 :2021-12-25