

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.21.014

文章编号: 1005-8982 (2019) 21-0071-05

循环血 TLR-4、TGF- β_1 表达水平与 HBV 相关性肝硬化患者病情程度的相关性分析

陈芳¹, 喻雪琴¹, 戢敏¹, 陈星¹, 梅怡晗², 梅小平¹

(1. 川北医学院附属医院 感染科, 四川 南充 637000; 2. 首都医科大学, 北京 100069)

摘要:目的 检测 Toll 样受体 4 (TLR-4)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 在乙型肝炎病毒 (HBV) 相关性肝硬化患者中的表达水平, 探讨其在 HBV 相关性肝硬化发生、发展中的作用。方法 选取 2016 年 1 月—2017 年 12 月川北医学院附属医院就诊的 HBV 携带者 25 例 (HBV 携带组), 慢性乙型肝炎 (CHB) 患者 50 例 (CHB 组), HBV 相关性肝硬化患者 139 例 (HBV 相关性肝硬化组), 选取同期 25 例健康体检者为对照 (健康对照组)。检测 TLR-4、TGF- β_1 及 HBV DNA 在各研究对象循环血中的表达水平并检测肝功能指标。比较 TLR-4、TGF- β_1 表达水平差异及与丙氨酸转氨酶 (ALT)、HBV 载量的相关性。结果 HBV 携带组循环血 TLR-4、TGF- β_1 水平与健康对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。HBV 相关性肝硬化组 TLR-4、TGF- β_1 表达水平较健康对照组、HBV 病毒携带组、CHB 组水平升高 ($P<0.05$), HBV 相关性肝硬化组 TLR-4、TGF- β_1 表达水平较 CHB 组升高 ($P<0.05$); 在 HBV 相关性肝硬化患者中, 随着肝损或肝纤维化程度加重, 循环血 TLR-4、TGF- β_1 表达水平升高, Child-Pugh C 级 HBV 相关性肝硬化患者循环血 TLR-4、TGF- β_1 水平最高, Child-Pugh A、B、C 级 3 者间比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); HBV 相关性肝硬化患者循环血 TLR-4、TGF- β_1 水平与 HBV DNA 载量呈负相关 ($r=-0.497$ 和 -0.581 , 均 $P=0.000$); 与 ALT 水平呈正相关 ($r=0.572$ 和 0.619 , 均 $P=0.000$); HBV 相关性肝硬化患者循环血 TGF- β_1 与 TLR-4 表达水平呈正相关 ($r=0.736$, $P=0.000$)。结论 HBV 相关性肝硬化患者循环血 TLR-4、TGF- β_1 高表达, 可能诱导参与肝纤维化的发生, 是反映 HBV 相关性肝硬化病情与纤维化程度的重要指标之一。

关键词: 肝硬化; 肝炎病毒, 乙型; Toll 样受体 4; 转化生长因子 β_1

中图分类号: R575.2

文献标识码: A

Correlation analysis between expression levels of TLR-4, TGF- β_1 in circulating blood and severity of patients with HBV related liver cirrhosis

Fang Chen¹, Xue-qin Yu¹, Min Ji¹, Xing Chen¹, Yi-han Mei², Xiao-ping Mei¹

(1. Department of Infectious Disease, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000; 2. Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract: Objective To investigate the expression levels of Toll like receptor 4 (toll-like receptor 4, TLR-4) and transforming growth factor β_1 (trans-forming growth factor β_1 , TGF- β_1) and their roles in the occurrence and development of HBV related cirrhosis. **Methods** From January 2016 to December 2017, 25 HBV carriers (HBV carrier group), 50 CHB patients (CHB group) and 139 HBV related cirrhosis patients (HBV related cirrhosis group) were selected from the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, and 25 healthy people were selected as the control group (healthy control group). The circulating blood samples of the study objects were selected.

收稿日期: 2019-05-09

The expression of TLR-4, TGF- β_1 in the circulating blood of all the subjects were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa), the HBV DNA level of circulating blood was detected by fluorescence quantitative PCR method, and the liver function index was detected by ADVIA 2400 automatic biochemical analyzer. The expression level of TLR-4, TGF- β_1 and their correlation with ALT, HBV load in the circulating blood were compared. **Results** There was no significant difference in circulating blood TLR-4, TGF- β_1 levels between HBV carriers and healthy controls ($P > 0.05$); the expression of TLR-4, TGF- β_1 in circulating blood increased with the developed severity of HBV related liver disease; the highest expression levels of TLR-4, TGF- β_1 were in patients with hepatitis B related cirrhosis, and those in patients with hepatitis B related cirrhosis were higher than in healthy controls, hepatitis B virus carriers and patients with CHB, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the expression of TLR-4, TGF- β_1 in the hepatitis B related cirrhosis group was significantly higher than that in the CHB group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$); the expression level of TLR-4, TGF- β_1 in circulating blood increased with the aggravation of liver damage or liver fibrosis; the highest level of TLR-4, TGF- β_1 was found in hepatitis B related cirrhosis patients with Child-Pugh C, and the difference was statistically significant among patients with Child-Pugh A, B and C ($P < 0.05$); the levels of TLR-4 and TGF- β_1 in the circulatory blood of patients with hepatitis B associated with cirrhosis were negatively correlated with the HBV DNA load ($r = -0.497$ and -0.581 , all $P = 0.000$); there was a positive correlation between them and ALT level ($r = 0.572$ and 0.619 , all $P = 0.000$); there was a positive correlation between TGF- β_1 level in circulating blood and TLR-4 level in patients with hepatitis B associated cirrhosis ($r = 0.736$, $P = 0.000$). **Conclusions** High levels of TLR-4 and TGF- β_1 in circulating blood of HBV related liver cirrhosis patients may induce the occurrence of liver fibrosis, which is one of the important indicators to reflect the degree of HBV related liver cirrhosis and fibrosis.

Keyword: liver cirrhosis; hepatitis B viruses; TLR-4; transforming growth factor beta1

机体感染乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 后, 大部分 HBV 在机体免疫作用下被清除, 少部分 HBV 逃避机体免疫防御系统可致无症状携带状态、急性乙型肝炎、慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB)、HBV 相关性肝硬化、肝衰竭等, 严重威胁人类健康。据统计, 全球 30% 肝硬化患者由 HBV 感染所致, 我国 60% 肝硬化由 HBV 感染所致^[1]。肝硬化按新 Child-Pugh 分级分为 A、B、C 3 级^[2], 目前反映肝损程度、肝纤维化或肝硬化程度的指标较多, 但近年来, Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR-4)、转化生长因子 β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF- β_1) 在 HBV 相关肝硬化发生、发展中的作用越来越受到重视, 本研究通过检测 HBV 携带者、CHB 患者及不同 Child-Pugh 分级的 HBV 相关性肝硬化患者循环血中 TGF- β_1 、TLR-4 水平, 并与循环血 ALT、HBV DNA 载量做相关性分析, 探讨 TGF- β_1 、TLR-4 在 HBV 相关性肝硬化发生、发展中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 1 月—2017 年 12 月川北医学院附属医院就诊的 HBV 携带者 25 例 (HBV 携带组), CHB 患者 50 例 (CHB 组), HBV 相关性肝硬化患者

139 例 (HBV 相关性肝硬化组), 选取同期 25 例健康体检者为对照 (健康对照组)。HBV 相关性肝硬化组按 Child-Pugh 分级为 A 级 64 例、B 级 48 例、C 级 27 例。观察研究对象循环血 TGF- β_1 、TLR-4 表达水平。研究患者在性别、年龄上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。纳入标准: ①诊断标准参照慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年版)^[3]; ②患者均知情同意; ③患者均未接受免疫调节及抗病毒治疗。排除标准: ①其他类型的嗜肝病毒性肝炎、自身免疫性疾病、血吸虫病、酒精性肝病等其他因素导致的肝损害; ②合并或单独细菌、真菌及其他非嗜肝病毒感染所致的肝损害; ③合并其他严重全身性疾病或精神病患者; ④妊娠或哺乳期妇女。

1.2 检测方法

采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测各研究对象循环血中 TLR-4、TGF- β_1 水平 (宁波美康生物科技股份有限公司); 实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测循环血清 HBV DNA 水平 (上海之江生物科技股份有限公司); ADVIA 2400 全自动生化分析仪及配套试剂 (德国西门子公司) 检测肝功能指标, 所有试剂在有效期内使用。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较用 LSD- t 检验; 相关性分析采用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组循环血 TLR-4、TGF- β_1 表达水平比较

各组循环血 TLR-4、TGF- β_1 表达水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。HBV 携带者组循环血 TLR-4、TGF- β_1 表达水平与健康对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), HBV 相关性肝硬化组 TLR-4、TGF- β_1 表达水平较健康对照组、HBV 病毒携带组、CHB 组水平升高 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同病情程度 HBV 相关性肝硬化患者循环血中 TLR-4、TGF- β_1 表达水平

在 HBV 相关性肝硬化患者中, Child-Pugh A、B、C 级 3 者循环血 TLR-4、TGF- β_1 表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), Child-Pugh C 级 TLR-4、TGF- β_1 水平最高, 随着肝损伤或肝纤维化程度加重, 循环血 TLR-4、TGF- β_1 表达水平升高。见表 2。

表 1 各组循环血 TLR-4、TGF- β_1 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TLR-4/ (pg/ml)	TGF- β_1 / (ng/ml)
健康对照组	25	1.09 \pm 0.27 [†]	1.49 \pm 0.21 [†]
HBV 携带组	25	1.18 \pm 0.23 [†]	1.53 \pm 0.19 [†]
CHB 组	50	6.71 \pm 0.69 [†]	6.15 \pm 0.82 [†]
HBV 相关性肝硬化组	139	32.89 \pm 4.05	48.97 \pm 5.12
F 值		81.980	68.170
P 值		0.000	0.000

注: [†] 与 HBV 相关性肝硬化组比较, $P < 0.05$ 。

表 2 不同病情程度 HBV 相关性肝硬化患者循环血 TLR-4、TGF- β_1 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TLR-4/ (pg/ml)	TGF- β_1 / (ng/ml)
Child-Pugh A 级	64	29.28 \pm 3.43	44.20 \pm 4.36
Child-Pugh B 级	48	34.55 \pm 3.62	49.36 \pm 4.38
Child-Pugh C 级	27	39.28 \pm 4.17	54.59 \pm 5.48
F 值		41.200	56.320
P 值		0.000	0.000

2.3 HBV 相关性肝硬化组循环血中 TLR-4、TGF- β_1 表达水平与 HBV DNA 载量、ALT 水平间的相关性

HBV 相关性肝硬化组循环血 TLR-4、TGF- β_1 水平与 HBV DNA 载量呈负相关 ($r = -0.497$ 和 -0.581 , 均 $P = 0.000$), 与 ALT 水平呈正相关 ($r = 0.572$ 和 0.619 , 均 $P = 0.000$)。

2.4 各组循环血 TLR-4、TGF- β_1 表达水平的相关性

HBV 相关性肝硬化患者循环血 TGF- β_1 表达水平与 TLR-4 水平呈正相关 ($r = 0.736$, $P = 0.000$)。见表 3。

表 3 各组循环血 TLR-4 与 TGF- β_1 表达水平的相关性

组别	TLR-4	
	r 值	P 值
健康对照组 TGF- β_1	-0.068	0.771
HBV 携带组 TGF- β_1	-0.359	0.115
CHB 组 TGF- β_1	0.086	0.551
HBV 相关性肝硬化组 TGF- β_1	0.736	0.000

3 讨论

HBV 感染是全球性公共卫生问题之一, HBV 感染后可形成 CHB、肝组织纤维化、HBV 相关性肝硬化或肝细胞癌^[3-4], 威胁着人们健康。机体感染 HBV 后并非直接导致肝细胞损伤, 近年来研究发现, 固有免疫在 HBV 感染及相关性肝病的发生、发展中起到重要的调控作用, 在很大程度上影响着 HBV 感染后的临床类型及预后。目前有学者研究发现, TLRs 是模式识别受体家族中最重要的一类受体, 其通过识别病毒、细菌、真菌等病原体的相关结构而在机体固有免疫中发挥重要的调控作用^[5]。研究发现 TLRs 受体不少于 10 种, 1988 年 HASHIMOTO 等研究果蝇胚胎发育期时首次发现并成功克隆出 Toll 基因之一的 TLR-4 受体, 它属于 I 型跨膜蛋白, 主要识别细菌内毒素 (LPS)。TLR-4 属于细胞表面 TLRs, 对人体固有免疫应答有重要调控作用, 主要分布在肝脏的肝星状细胞 (HSC) 膜上, 发挥识别 LPS 和 DAMPs 的作用, 并上调活化 HSCs 标志蛋白 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 的表达水平, 抑制降解胶原蛋白的基质蛋白酶 -2 (MMP-2) 活性, 促进 HSCs 活化转化为成肌

纤维细胞, 胶原纤维蛋白原生成增加, 肝纤维化的发生与沉积。王惠等^[6]研究肝硬化患者外周血时发现, LPS 可上调 TLR-4 表达水平, 可能参与肝组织纤维化或肝硬化的发生、发展。

肝脏组织中 TGF- β_1 是各种 TGF- β 异构体中最主要的存在形式, 肝实质细胞受损后释放的 TGF- β_1 是启动邻近静息态 HSC 激活和转化的初始信号之一, 也是最强的促肝纤维化的细胞因子之一。TGF- β 是一组新型的细胞因子, 研究发现, TGF- β 是由至少 30 多种细胞因子组成的细胞因子超家族, TGF- β 分为 TGF- β_1 、TGF- β_2 、TGF- β_3 3 种类型。TGF- β_1 属 TGF- β 超家族成员之一, 是一种具有多重生物学功能的蛋白质, 具有调节多种细胞生长、发育、分化、凋亡的功能, 参与调控细胞外基质 (ECM) 的产生、降解、ECM 沉着, 参与肝组织纤维化的再生和修复, 促进成纤维细胞的转化生长, 是介导肝细胞损伤及肝组织纤维化发生、发展的最关键细胞因子之一, 同时在肝纤维化发生、发展过程中具有活化 HSC, 促进胶原基因表达, 直接导致细胞外基质的合成与沉积增加, 同时通过抑制纤溶酶原的激活抑制细胞外基质的降解; 促进成纤维细胞趋化和转化、促进肝细胞凋亡等多种作用^[7]。有学者研究表明, 正常肝组织中一般不或仅少量地分泌 TGF- β_1 , 但在 HBV 相关性肝硬化患者循环血中高表达, 它可通过诱导肝细胞凋亡、抑制肝细胞再生及促进肝细胞外基质的形成来诱导肝纤维化的发生, 诱导、促进、参与肝硬化的发生、发展^[8-9]。

本研究结果显示, HBV 携带者组循环血 TLR-4、TGF- β_1 水平与健康对照组比较无差异, 循环血 TLR-4、TGF- β_1 表达水平随 HBV 相关性肝病患者病情加重而升高, 在 HBV 相关性肝硬化患者中表达水平最高, 其 TLR-4、TGF- β_1 表达水平较健康对照组、HBV 病毒携带组、CHB 组水平升高, 4 者间比较有差异, HBV 相关性肝硬化组 TLR-4、TGF- β_1 表达水平较 CHB 组增加, 两者比较有差异。本研究结果显示, TLR-4、TGF- β_1 在 HBV 相关性肝硬化患者中高表达, 这可能与机体 HBV 感染后的肝组织炎症及纤维化程度较高相关, 提示 TLR-4、TGF- β_1 的表达水平在一定程度反映 HBV 感染者在 CHB、HBV 相关性肝硬化的发生、发展中所起的作用。肝纤维化是 CHB 向 HBV 相关性肝硬化发展的一个中间过程, 多种因素可诱发肝细胞损伤导致炎症反应发生, 诱导大量促炎症细胞因子产生。其中 TGF- β_1 一直被认为是诱导肝星状细胞活化的主要细胞因子^[10], 参与诱导肝星状细胞活化、分

化与增殖及 ECM 合成与沉积, 最终导致 ECM 合成与降解失衡, 从而引起肝组织纤维化、HBV 相关性肝硬化的发生。魏卓等^[11]研究表明, TLR-4、TGF- β_1 不能在正常肝组织中表达, 在 HBV 相关性肝病患者中也主要表达在肝细胞胞质或少量地表达在肝细胞膜上, 肝细胞核上不表达, 且其在 CHB 及其相关性肝硬化患者肝组织中存在共表达, 在一定程度反映与肝组织纤维化、肝硬化的相关性。该研究结果提示, 肝细胞感染 HBV 后, 可上调 TLR-4 表达水平, 诱导肝细胞产生大量 TGF- β_1 , 激活肝星状细胞, 诱导肝星状细胞增殖, 导致肝纤维化的发生。赵秀娟等^[12]研究发现循环血 TGF- β_1 在肝组织纤维化的各个阶段中表达水平升高, 且对照组与观察组比较有差异。并随着病理肝纤维化分期和肝组织纤维含量的增加, 循环血 TGF- β_1 表达水平升高, 表明循环血 TGF- β_1 水平与肝组织纤维化发展的阶段性及肝纤维化程度的相关性与一致性。同时本研究结果显示, TLR-4 在健康对照组中几乎不表达, 在 CHB 组及 HBV 相关性肝硬化组的循环血中呈现高表达, 且在 HBV 相关性肝硬化组中的表达水平高于 CHB 组, 也在一定程度反映与肝纤维化的相关性。鲁之中等^[13]通过检测 CHB、HBV 相关性肝硬化以及 HBV 相关性肝细胞癌患者循环血及肝组织的 TLR-4、TGF- β_1 的表达水平变化发现, TLR-4、TGF- β_1 表达水平与肝组织炎症及纤维化程度的一致性, 也得出了与作者研究结果相似观点。

本研究结果显示, 在 HBV 相关性肝硬化患者中, 随着肝损或肝纤维化程度加重, 循环血 TLR-4、TGF- β_1 表达水平升高, Child-Pugh C 级 HBV 相关性肝硬化患者循环血 TLR-4、TGF- β_1 水平最高, Child-Pugh A、B、C 级 3 者比较有差异。本研究结果显示, 高水平表达的 TLR-4、TGF- β_1 可能诱导参与、促进肝胶原纤维的大量合成, 抑制胶原纤维降解, 导致 HBV 相关性肝组织纤维化及肝硬化的发生、发展, 这与赵秀娟等^[12]研究结果相似。另外, 徐承俊等^[14]通过检测不同 Child-Pugh 分级的 HBV 相关性肝硬化患者循环血 TLR-4、TGF- β_1 表达水平, 也得出与作者相似的结果。

本研究结果显示, HBV 相关性肝硬化患者循环血 TLR-4、TGF- β_1 水平与 HBV DNA 载量呈负相关、与 ALT 水平呈正相关。笔者认为, HBV 持续存在是导致肝组织炎症发生或持续的关键启动因子, HBV 通过多途径来诱导肝星状细胞持续活化与增殖, 促进 TLR-4、TGF- β_1 水平高表达, 从而促进肝纤维化的发生与发

展。本研究结果显示,HBV 相关性肝硬化患者循环血 TLR-4、TGF- β_1 水平与 HBV DNA 载量呈负相关,这可能与 HBV 相关性肝硬化患者 HBV 感染时间长,大量 HBV 与肝细胞核结合,循环血中游离 HBV 低水平表达,但肝组织纤维化持续发展,TLR-4、TGF- β_1 水平高表达,同时 TLR-4、TGF- β_1 的高表达本身可激活肝细胞自身抗病毒机制与抑制 HBV DNA 复制水平相关。另外,HBV DNA 低水平的持续存在,多途径诱导激活 HSC,导致肝实质细胞受损和纤维化的发生,也启动 TLR-4、TGF- β_1 的活化与高水平表达,与李彩东等人研究结果相一致^[15]。张香梅等^[16] 研究结果显示,肝组织内 TGF- β_1 表达水平随着 HBV 相关性肝病患者循环血 HBV DNA 载量的增加而高表达,显示 HBV 的存在与复制水平对 CHB 患者肝纤维化的发生与形成关系密切。但王珍丽等^[17] 研究发现 TGF- β_1 的表达水平与 HBV DNA 载量无相关性。作者认为,CHB 及相关性肝硬化患者循环血中 TLR-4、TGF- β_1 水平与 HBV DNA 载量的相关性仍有不同观点,有待多中心、多区域、严标准等措施来进一步研究证实。

综上所述,本研究检测 HBV 感染及其相关性肝硬化患者循环血 TLR-4、TGF- β_1 的表达水平并对其进行分析,显示 TLR-4、TGF- β_1 在 HBV 相关性肝硬化的发生、发展起重要调控作用。作者是从循环血分析 TLR-4、TGF- β_1 在 HBV 相关性肝硬化的表达水平变化,但未就肝组织中的 TLR-4、TGF- β_1 水平表达与肝组织纤维化程度及循环血 TLR-4、TGF- β_1 表达水平进行比较,也未探讨肝组织学的 TLR-4、TGF- β_1 与 HBV DNA 及肝纤维化程度的关系,因此,本研究探讨肝纤维化发生机制存在一定的局限性。未来将扩大样本量,增加肝组织及外周血 TLR-4、TGF- β_1 与 HBV DNA 水平间关系,以及与肝组织纤维化程度关系的研究来予以验证。

参 考 文 献:

[1] 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年版)[J].实用肝脏病杂志,2016,19(3):

- 389.
- [2] 陈小波,郑定容,等. CTGF, TGF- β_1 和 VEGF 在不同分级肝硬化患者中的表达及临床意义[J]. 中外医学研究,2016,14(20): 7-9.
- [3] LU F M, ZHUANG H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(1): 3-4.
- [4] MULROONEY-COUSINS P M, MICHALAKTI. Persistent occult hepatitis B virusinfection: experimental findings and clinical implications[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(43): 5682-5686.
- [5] JANEWAY C J, MEDZHITOV R. Innate immune recognition[J]. Annu Rev Immunol, 2002, 20: 197-216.
- [6] 王惠,杜文军,秦来英,等. Toll 样受体 4 在慢性乙型肝炎病毒感染外周血单个核细胞中的表达及意义[J]. 中华传染病杂志, 2007, 25(5): 298-302.
- [7] 杨莉. 血清 TGF- β_1 、BMP-7 水平与肝纤维化的关系及其临床意义[J]. 浙江临床医学, 2011, 13(12): 1331-1334.
- [8] UENO H, SAKAMOTO T, NAKAMURE T, et al. A soluble transforming growth factor beta receptor expressed in muscle prevents liver fibrogenesis and dysfunction in rats[J]. Hum Gene Ther, 2000, 11(1): 33-42.
- [9] GRESSNER A M, WEISKIRCHEN R. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis[J]. Font Biosci, 2002, 7: 793-807.
- [10] 党双锁,李亚萍. TGF- β_1 在肝纤维化研究中的新进展[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(16): 1631-1636.
- [11] 魏卓,杨广民,陈晶,等. 慢性乙型病毒性肝炎及其相关肝硬化,肝癌患者肝组织中 TLR-4, TGF- β_1 及 CCL20 的表达及意义[J]. 广东医学, 2016, 37(5): 684-688.
- [12] 赵秀娟,金大鹏,张小云,等. 慢性乙型肝炎和肝硬化患者血清 TLR-4, TGF- β_1 和 IL-17 水平及临床意义[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(4): 581-584.
- [13] 鲁之中,李军民,李晓辉,等. TLR-4, TGF- β_1 , CCL20 在不同肝病患者肝组织内的表达差异性对比[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(7): 809-810.
- [14] 徐承俊. 肝炎肝硬化患者血清 TGF- β_1 , IL-8, IL-10 检测的临床意义[J]. 现代医药卫生, 2009, 25(21): 3315-3317.
- [15] 李彩东,林静,陈锡莲,等. 细胞因子 IL-15, IL-16, IFN- γ 及 TGF- β_1 在慢性乙型肝炎病毒感染外周血中的表达及临床意义的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(1): 3-6.
- [16] 张香梅,乐晓华,陈培芬,等. 乙型肝炎病毒对肝内 TGF- β_1 / Smads 信号通路的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(12): 2218-2222.
- [17] 王珍丽,李群,张民,等. 慢性乙型肝炎患者 IL-18, TGF- β_1 , HBVDNA 与肝脏损伤的关系[J]. 中华传染病杂志, 2008, 26(9): 542-546.

(张西倩 编辑)