

· 论 著 ·

胰岛素样生长因子1、视黄醇结合蛋白和胆碱酯酶对肝硬化诊断的价值

段小霞, 薛顺和, 刘倩, 刘杰, 赵瑜, 韩文

延安大学附属医院消化内科, 陕西 延安 716000

摘要: **目的** 探讨胰岛素样生长因子1(IGF-1)、视黄醇结合蛋白(RBP)和胆碱酯酶(CHE)在肝硬化诊断中的临床意义。**方法** 回顾性分析2018年10月至2020年10月就诊于延安大学附属医院消化内科111例病毒性肝炎肝硬化患者(肝硬化组)的临床资料。另选择同期住院病毒性肝炎不伴肝硬化患者34例为肝炎组;对照组为同期健康体检者55例。所有患者入院后均通过化学发光法测定IGF-1值,全自动生化分析仪常规方法测定RBP和CHE值。比较三组IGF-1、RBP、CHE水平及其对肝硬化的诊断效能。**结果** 肝硬化组IGF-1、RBP、CHE值低于肝炎组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清IGF-1、CHE、RBP水平随着Child-Pugh分级的增加而降低,在Child-Pugh A级组与B、C级组差异有统计学意义($P<0.01$),B级组和C级组间差异无统计学意义($P>0.05$)。RBP和CHE的阳性率随着Child-Pugh评分分级的增加逐渐增高($P<0.01$)。IGF-1、RBP和CHE值均与Child-Pugh分级呈负相关($r=-0.297$ 、 -0.396 、 -0.609 , $P<0.01$)。血清IGF-1、CHE、RBP水平预测病毒性肝硬化的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.947、0.915、0.838,最佳临界值分别为96.9 ng/ml, 4 707.0 u/L, 19.8 mg/L,三指标联合检测AUC为0.979,高于单独指标。**结论** IGF-1、RBP和CHE能很好的反应肝脏功能的情况,且三个指标存在明显相关性,在预测肝硬化的诊断上有一定的临床意义。

关键词: 肝硬化; 胰岛素样生长因子1; 视黄醇结合蛋白; 胆碱酯酶

中图分类号: R575.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)11-1449-05

Value of IGF-1, RBP, and CHE in the diagnosis of liver cirrhosis

DUAN Xiao-xia, XUE Shun-he, LIU Qian, LIU Jie, ZHAO Yu, HAN Wen

Department of Gastroenterology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an, Shaanxi 716000, China

Corresponding author: HAN Wen, E-mail: 646278364@qq.com

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of insulin-like growth factor 1 (IGF-1), retinol binding protein (RBP) and cholinesterase (CHE) in the diagnosis of liver cirrhosis. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 111 patients with viral hepatitis related liver cirrhosis admitted to Yan'an University Affiliated Hospital of from October 2018 to October 2020 (cirrhosis group). In the same period, 34 patients of viral hepatitis without cirrhosis were selected as hepatitis group, and 55 healthy subjects were served as control group. IGF-1 was measured by chemiluminescence, RBP and CHE were determined by automatic biochemical analyzer. The levels of IGF-1, RBP and CHE were compared among three groups to analyze their diagnostic efficacy in liver cirrhosis. **Results** The levels of IGF-1, RBP and CHE in cirrhosis group were significantly lower than those in hepatitis group and control group ($P<0.05$), and decreased with the increase of Child-Pugh grades, there was a significant difference between Child-Pugh grade A and Child-Pugh grade B and C ($P<0.01$), and there was no statistically significant difference between Child-Pugh grade B group and C group ($P>0.05$). The positive rates of RBP and CHE increased statistically with the increase of Child-Pugh grade ($P<0.01$). IGF-1, RBP and CHE levels were negatively correlated with Child-Pugh grading ($r=-0.297$, -0.396 , -0.609 , $P<0.01$). The area under ROC of IGF-1,

CHE, and RBP was 0.947, 0.915, 0.838, respectively, and the cut-off points were 96.9 ng/ml, 4 707.0 u/L and 19.8 mg/L, respectively. AUC of combined detection of IGF-1, RBP and CHE was respectively higher than those of single indicator. **Conclusion** IGF-1, RBP and CHE can well evaluate the liver function of liver cirrhosis, and there is a significant correlation among the three indicators, which has a certain clinical significance in predicting liver cirrhosis.

Keywords: Liver cirrhosis; Insulin-like growth factor 1; Retinol binding protein; Cholinesterase

Fund program: Shaanxi Provincial Health Research Fund Project (2018C010); Yan'an Science and Technology Research and Development Project (2018KS-29)

肝硬化是慢性肝病的终末阶段,以肝脏弥漫性纤维化^[1]、假小叶形成、肝内外血管增殖为特征的病理阶段,肝细胞的分化、增殖、凋亡受肝脏相关因子的影响。所有肝脏结构的改变导致肝细胞功能受损(肝细胞功能不全)和肝内压升高(门脉高压),出现肝硬化的所有临床表现。肝硬化常见并发症有消化道出血、腹水、肝性脑病、肝肾综合征、肝肺综合征、原发性肝癌、门静脉血栓或海绵体样变等其他相关并发症。主要死亡原因均由相应并发症引起,消化道出血是常见的死亡原因^[2-3]。其发病率及死亡率仍在逐年上升,成为全球性的负担^[4],尽早发现及控制病情是治疗的关键。胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factors-1, IGF-1) 是一类与胰岛素结构 50% 同源的多肽激素,1957 年首次作为生长调节素由 Daughaday 和 Salmon 提出^[5]。75% 的 IGF-1 由肝脏分泌,在人体的生长发育以及细胞的整体调节和代谢中起着重要作用,是肝硬化病情进展的保护性激素,主要在生长激素(GH)-IGF 轴的调控下作用于肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)减轻肝纤维化^[6]。视黄醇结合蛋白(retinol binding protein, RBP)是载体蛋白家族的重要成员,是血清的维生素 A1(视黄醇)的转运蛋白,主要有肝细胞粗面内质网合成。胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)是肝细胞合成的水解催化酶,二者均发现在肝硬化中明显降低^[7]。本文旨在探索 IGF-1、RBP 和 CHE 在肝硬化诊断上的临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2018 年 10 月至 2020 年 10 月在延安大学附属医院消化内科住院的病毒性

肝炎肝硬化患者 111 例的临床资料,患者年龄(53.04±11.49)岁,其中男 81 例(73.0%)。纳入标准:(1)参照《肝硬化诊治指南》^[8](2019 年版)行肝穿刺或影像学检查确诊肝硬化者;(2)入院后均行 IGF-1、RBP、CHE、肝肾功能、凝血功能等血清学检测;(3)患者及家属知情同意并入组。排除标准:(1)糖尿病(不包括肝源性)等相关代谢性疾病者;(2)合并严重血液疾病及其他部位恶性肿瘤者;(3)有精神相关疾病无法配合者;(4)临床资料不完善者。另选择同期住院病毒性肝炎不伴肝硬化患者 34 例为肝炎组,其中男性 20 例(58.8%),年龄(53.02±9.47)岁;对照组为同期健康体检者 55 例,其中男性 36 例(65.5%),年龄(51.82±10.60)岁。所有纳入研究者年龄 18~81 岁。

1.2 观察指标及方法 患者性别、年龄、临床症状、体征、并发症等一般资料从院电子病历记录管理系统获得;抽取空腹血,采用全自动血液仪常规检测血常规;全自动生化分析仪检测肝肾功能、凝血系列、RBP 和 CHE 水平,RBP 和 CHE 正常参考值范围分别为:16~74 mg/L、5 000~12 000 u/L,在参考值范围内为阴性,不在参考值范围内为阳性;IGF-1 送西安金域医院由化学发光法检测,IGF-1 的参考值范围与年龄相关,具体见表 1,同样在参考值范围内为阴性,不在参考值范围内为阳性。根据肝脏储备功能 Child-Pugh 评分分为 3 组:A 级组(Child-Pugh ≤6 分)25 例,B 级组(Child-Pugh 7~9 分)59 例,C 级组(Child-Pugh ≥10 分)27 例。常规行腹部超声或腹部 CT 或胃镜评估肝硬化病情及相关并发症。

表 1 各年龄段 IGF-1 参考值 (ng/ml)

年龄(岁)	IGF-1	年龄(岁)	IGF-1	年龄(岁)	IGF-1	年龄(岁)	IGF-1
18	163~584	26~30	117~329	46~50	94~252	66~70	68~200
19	141~483	31~35	115~307	51~55	87~238	71~75	64~188
20	127~424	36~40	109~284	56~60	81~225	76~80	59~177
21~25	116~358	41~45	101~267	61~65	75~212	81~85	55~166

1.3 统计学方法 应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示;不符合正态分布计量资料采用中位数(第1四分位数,第3四分位数) $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,比较采用非参数检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;相关性采用 Spearman 相关分析。采用 ROC 曲线评估诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者血清 IGF-1、RBP、CHE 水平比较 肝硬化组、肝炎组、对照组 IGF-1、CHE、RBP 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$);肝硬化组与对照组、肝硬化组与肝炎组 IGF-1、CHE、RBP 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),但肝炎组和对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 肝硬化不同 Child-Pugh 分级组间血清 IGF-1、RBP、CHE 水平比较 不同 Child-Pugh 分级组间血清 IGF-1、RBP、CHE 水平差异有统计学意义 ($P < 0.01$);其中 A 级组 IGF-1、RBP、CHE 水平高于 B、C 级组, B 级组 CHE 值高于 C 级组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);B 级组 IGF-1、RBP 水平高于 C 级组,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。随着肝硬化患者 Child-Pugh 评分由 A 级到 C 级, IGF-1、RBP、CHE 水平逐渐降低。见表 3。

2.3 肝硬化患者不同 Child-Pugh 分级组阳性率比较 Child-Pugh A、B、C 级组间 RBP、CHE 阳性率差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。 IGF-1 阳性率在 Child-Pugh 分级上呈递增趋势,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.4 肝硬化组患者肝功能指标的相关性分析结果 IGF-1、RBP 和 CHE 值均与 Child-Pugh 分级呈负相关 ($r = -0.297, -0.396, -0.609, P < 0.01$)。 IGF-1 与 RBP、CHE 间相关系数分别为 0.543、0.673, RBP 与 CHE 间相关系数为 0.639,三个指标间存在显著相关性。

2.5 IGF-1、CHE、RBP 及联合指标对肝硬化的诊断效能 绘制 IGF-1、RBP、CHE 及三者联合在肝硬化诊断上的 ROC 曲线,血清 IGF-1、CHE、RBP 水平预测病毒性肝硬化的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.947、0.915、0.838,最佳临界值分别为 96.9 ng/ml, 4 707.0 u/L, 19.8 mg/L, 联合指标检测 AUC 为 0.979,高于单独指标。见表 5、图 1。

表 2 三组间血清 IGF-1、RBP、CHE 水平比较 $[M(Q_1, Q_3)]$

组别	例数	IGF (ng/ml)	CHE (u/L)	RBP (mg/L)
对照组	55	155.5 (134.0, 185.0)	8 128.0 (6 721.0, 9 321.0)	29.0 (21.0, 42.0)
肝炎组	34	147.5 (179.8, 126.3)	6 823.5 (5 445.3, 7 325.5)	24.0 (19.5, 26.0)
肝硬化组	111	56.0 (86.9, 28.9) ^{ab}	3 271.0 (2 402.0, 4 213.0) ^{ab}	12.0 (8.0, 17.0) ^{ab}
F 值		124.005	86.041	120.161
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与肝炎组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 肝硬化不同 Child-Pugh 分级组间血清 IGF-1、RBP、CHE 水平比较 $[M(Q_1, Q_3)]$

组别	例数	IGF (ng/ml)	CHE (u/L)	RBP (mg/L)
A 级组	25	75.0 (54.0, 95.0)	5 120.0 (3 751.0, 6 751.5)	17.0 (12.5, 22.0)
B 级组	59	54.0 (24.0, 82.0) ^a	3 309.0 (2 730.0, 3 938.0) ^a	12.0 (9.0, 16.0) ^a
C 级组	27	38.5 (17.0, 63.5) ^a	2 213.0 (1 842.0, 3 019.0) ^{ab}	9.0 (6.0, 15.0) ^a
F 值		10.549	40.801	17.342
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 A 组比较,^a $P < 0.05$;与 B 组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 4 肝硬化不同 Child-Pugh 分级组阳性率对比 [例(%)]

组别	例数	IGF-1	RBP	CHE
A 级组	25	18 (72.0)	9 (36.0)	12 (48.0)
B 级组	59	48 (81.4)	43 (72.9)	54 (91.5)
C 级组	27	22 (81.5)	21 (77.8)	27 (100.0)
χ^2 值		1.041	13.472	10.988
P 值		0.605	<0.001	<0.001

表 5 IGF-1、CHE、RBP 及联合指标对肝硬化诊断的 AUC

指标	最佳临界值	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI	
					下限	上限
IGF-1	96.9 ng/ml	0.883	0.882	0.947	0.912	0.982
CHE	4 707.0 u/L	0.811	0.941	0.915	0.871	0.960
RBP	19.8 mg/L	0.838	0.765	0.838	0.766	0.910
联合指标		0.874	0.971	0.979	0.959	0.998

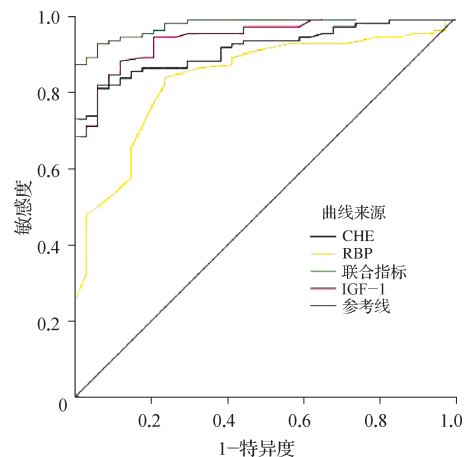


图 1 IGF-1、CHE、RBP 及联合指标对肝硬化诊断效能 ROC 曲线

3 讨论

肝硬化常见的病因包括肝炎病毒、脂肪性肝病、免疫疾病及药物或化学毒物、胆汁淤积、循环障碍、寄生虫感染、遗传和代谢性疾病及原因不明。在西方工业化国家,酒精和非酒精性脂肪肝病已取代病毒性肝炎成为肝硬化主要病因,而在中国和其他亚洲国家,随着乙肝、丙肝疫苗的接种,患病率及死亡率明显降低,病毒性肝炎仍然是主要病因,乙肝和丙肝的全球患病率依旧很高,除了疫苗接种计划外,遏制 HBV 死亡率的努力还受到对慢性感染患者诊断和治疗不充分的限制,部分原因是缺乏统一的 HBV 治疗指南,以及获得疫苗的机会有限^[9-10]。在蒙古,99%的肝硬化病例归因于乙型和丙型病毒性肝炎,而乙型和丙型肝炎合并感染则占 20%^[11],本文以 111 例肝炎肝硬化患者为研究对象,探索实验室指标 IGF-1、RBP 和 CHE 水平的临床意义。

IGF-1 是胰岛素样生长因子家族主要成员之一,研究发现其在 GH 的调控下,主要由肝脏 IGF-I 的产生,肝细胞中 GH 受体激活诱导 IGF-I 基因转录,进而合成并释放到血浆,作用于靶器官发挥作用,形成 GH-IGF 轴,但游离的 IGF-I 对 GH 产生负反馈,直接通过垂体产生的 IGF-I 的局部抑制作用,间接通过血浆 IGF-I 水平刺激生长抑素的产生,在慢性肝病中,肝细胞中 IGF-1 的表达随着纤维化的进程而降低^[12]。动物实验研究发现,肝纤维化和四氯化碳 (CCl₄) 诱导的肝损伤大鼠模型中,表现为肝细胞氧化和过早衰老的增加以及血浆 IGF-1 水平的降低,通过 IGF-1 基因转移到 CCl₄ 大鼠中,发现过度表达的肝内 IGF-1 减轻了肝细胞氧化应激和过早衰老,这可能是由 p53/progerin 途径介导的,IGF-1 腺病毒载体通过增强细胞质 AKT1-p53 相互作用并随后抑制核 p53-早老蛋白相互作用来逆转氧化应激诱导的早衰。结果发现延长的 IGF-1 通过抑制核 p53-早老蛋白相互作用来减轻肝细胞脂肪变性和纤维化,从而减轻了氧化应激引起的肝细胞早衰^[13]。通过补充或过表达 IGF-1 和 HGF 刺激间充质干细胞 (MSC) 引发/诱导 MSC 增强其再生潜能^[14-15]。大量临床资料也证实肝硬化患者的 IGF-1 水平较正常对照组明显降低,随着肝功能的损伤逐渐减低,与肝硬化肝功能分级呈负相关,并在部分肝硬化并发症上有显著差异^[16-19]。本研究的结果显示,在对照组、肝炎组和肝炎肝硬化组间 IGF-1 水平逐渐降低,差异有统计学意义,但肝炎组和肝硬化组差异无统计学意义。随着肝功能

Child-Pugh 分级的增加,IGF-1 逐渐降低,以 Child-Pugh A 级组与 B、C 级组间差异有统计学意义,Child-Pugh B 级组和 C 级组间无差异,与之前的研究一致。IGF-1 与 Child-Pugh 分级呈负相关,与之前的研究大致一致。进一步探索 IGF-1 在预测肝硬化的诊断效能发现,IGF-1 < 96.95 ng/ml 可预测肝硬化的发生,但需要进一步大量临床资料的证实。IGF-1 在肝硬化病情严重程度及预后上的价值不断取得突破,近几年逐渐提出将 IGF-1 水平纳入到 Child-Pugh 分级和终末期肝病模型 (MELD) 评分中,对肝硬化及肝癌患者的生存率及预后进行预测,并发现 IGF 联合 CTP 评分和 MELD 评分联合 IGF-1 优于 Child-Pugh 评分和 MELD 评分^[20-21]。在肝硬化的并发症上的研究取得很大进展^[22]。

RBP 是一个分子量约为 21 000 的单一多肽链,半衰期为 0.5 d,主要在肝脏合成,是视黄醇的载体蛋白,与全反式视黄醇分子结合,提供转运视黄醇从肝脏到周围组织的工具,并可以防止视黄醇被羟基氧化的风险。当肝脏功能受损时,血清 RBP 能敏感、快速而特异地反映肝脏损伤情况及肝脏的合成代谢功能,研究显示是肝功能合成功能的评估指标,可以作为早期肝功能异常的评估和预后的预测,肝硬化患者血清 RBP 水平明显降低,随着 Child-Pugh 分级的增加而降低^[23]。动物实验显示通过 R-III (视黄醇结合蛋白-白蛋白结构域 III 融合蛋白) 给药可减少 CCl₄ 引起的肝纤维化^[24]。本研究结果显示,肝硬化组 RBP 水平明显降低,随着 Child-Pugh 分级增加,RBP 水平逐渐降低,差异有统计学意义,以 Child-Pugh A 组与 B、C 组间差异明显,Child-Pugh B 组和 C 组间无明显差异,预测肝炎肝硬化的 AUC 为 0.838,显示 RBP 水平 < 19.8 mg/L 时,诊断肝炎肝硬化的效能最高,与之前的研究一致^[7]。

CHE 主要催化神经递质乙酰胆碱水解为胆碱和乙酸,CHE 有两种类型,在神经突触中发现的乙酰胆碱酯酶和在肝脏中发现的被认为是肝硬化的生物标志物的假胆碱酯酶。CHE 指假胆碱酯酶,又称非特异性胆碱酯酶,主要由肝脏产生,肝细胞功能受损时,其活性降低,肝硬化患者降低明显,在预测肝硬化上有较高的价值^[25]。本文结果也显示与对照组相比,肝硬化组 CHE 值明显降低,随着肝功能 Child-Pugh 分级的增加,值降低的越明显,阳性率越高,预测肝炎肝硬化的 AUC 为 0.915,提示 CHE < 4 707 u/L 时有较高的诊断效能,与之前的研究一致^[7]。对肝硬化门静脉血栓的危险因素分析发现^[26],肝硬化的门静脉

血栓患者更容易出现白细胞减少症和 CHE 降低,具体的机制尚需要进一步探索。

综上所述,IGF-1、RBP、CHE 水平与肝脏合成功能有关,与肝功能 Child-Pugh 分级呈负相关。血清 IGF-1、CHE、RBP 水平及联合指标可预测病毒性肝硬化的发生,联合指标诊断效能优于单独指标。需要进一步多中心数据证实其在肝硬化中的诊断效能。

参考文献

- [1] Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 875.
- [2] Xu XY, Ding HG, Li WG, et al. Chinese guidelines on the management of liver cirrhosis (abbreviated version) [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(45): 7088-7103.
- [3] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 405-406.
- [4] Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(12): 2650-2666.
- [5] Froesch ER, Schmid C, Schwander J, et al. Actions of insulin-like growth factors [J]. *Annu Rev Physiol*, 1985, 47: 443-467.
- [6] Adamek A, Kasprzak A. Insulin-like growth factor (IGF) system in liver diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1308.
- [7] Tan L, Meng Y, Zeng T, et al. Clinical diagnostic significance of pre-albumin, cholinesterase and retinol binding protein in liver cirrhosis combined with encephalopathy [J]. *Br J Biomed Sci*, 2019, 76(1): 24-28.
- [8] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版) [J]. *中国病毒病杂志*, 2020, 10(1): 1-25.
- [9] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019年版) [J]. *中国病毒病杂志*, 2020, 10(1): 26-46.
- [10] Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis [J]. *BMC Med*, 2014, 12(1): 1-24.
- [11] Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 151-171.
- [12] Carotti S, Guarino MPL, Valentini F, et al. Impairment of GH/IGF-1 axis in the liver of patients with HCV-related chronic hepatitis [J]. *Horm Metab Res*, 2018, 50(2): 145-151.
- [13] Luo X, Jiang X, Li J, et al. Insulin-like growth factor-1 attenuates oxidative stress-induced hepatocyte premature senescence in liver fibrogenesis via regulating nuclear p53-progerin interaction [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 451.
- [14] Sahan OB, Gunel-Ozcan A. Hepatocyte growth factor and insulin-like growth factor-1 based cellular therapies for oxidative stress injury [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2021, 16(7): 771-791.
- [15] Shabani Azandaryani Z, Davoodian N, Samiei A, et al. Insulin-like growth factor-I promotes hepatic differentiation of human adipose tissue-derived stem cells [J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(5): 476-485.
- [16] Wu YL, Ye J, Zhang S, et al. Clinical significance of serum IGF-I, IGF-II and IGFBP-3 in liver cirrhosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(18): 2740-2743.
- [17] Colombo BD, Ronsoni MF, Soares E Silva PE, et al. Prognostic significance of insulin-like growth factor-I serum levels in acute decompensation of cirrhosis [J]. *Biomarkers*, 2017, 22(2): 127-132.
- [18] Khoshnood A, Nasiri Toosi M, Faravash MJ, et al. A survey of correlation between insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels and severity of liver cirrhosis [J]. *Hepat Mon*, 2013, 13(2): e6181.
- [19] Ronsoni MF, Lazzarotto C, Fayad L, et al. IGF-I and IGFBP-3 serum levels in patients hospitalized for complications of liver cirrhosis [J]. *Ann Hepatol*, 2013, 12(3): 456-463.
- [20] Yao Y, Yang D, Huang Y, et al. Predictive value of insulin-like growth factor 1-Child-Turcotte-Pugh score for mortality in patients with decompensated cirrhosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 505: 141-147.
- [21] Abdel-Wahab R, Hassan MM, George B, et al. Impact of integrating insulin-like growth factor 1 levels into model for end-stage liver disease score for survival prediction in hepatocellular carcinoma patients [J]. *Oncology*, 2020, 98(12): 836-846.
- [22] Shen L, Xu L, Zhang J, et al. Preoperative serum insulin-like growth factor 1 level as a prognostic factor in patients undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2018, 38(4): 153-160.
- [23] Chaves GV, Peres WA, Gonçalves JC, et al. Vitamin A and retinol-binding protein deficiency among chronic liver disease patients [J]. *Nutrition*, 2015, 31(5): 664-668.
- [24] Park JH, Kim J, Choi SY, et al. Albumin inhibits the nuclear translocation of Smad3 via interleukin-1 beta signaling in hepatic stellate cells [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 3196.
- [25] Ramachandran J, Sajith KG, Priya S, et al. Serum cholinesterase is an excellent biomarker of liver cirrhosis [J]. *Trop Gastroenterol*, 2014, 35(1): 15-20.
- [26] 许丹青, 杨晋辉. 肝硬化门静脉血栓形成的相关研究 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(7): 573-579.

收稿日期: 2021-04-15 修回日期: 2021-07-20 编辑: 王娜娜