

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.21.012
文章编号: 1005-8982 (2021) 21-0072-06

临床研究·论著

TLR4、MyD88、NF- κ B在乙型肝炎病毒肝硬化患者中的表达及其临床意义

马良¹, 赵阳², 伍华英³, 徐伟⁴, 苗泮⁵

(华北石油管理局总医院 1. 感染性疾病科, 2. 老年医学科, 3. 血液内分泌科, 4. 医学检验科, 5. 医务科, 河北 沧州 062552)

摘要: 目的 探讨Toll样受体4 (TLR4)、髓样分化因子88 (MyD88)、核转录因子- κ (NF- κ B) 信号通路在乙型肝炎病毒所致肝硬化中的表达及临床意义。**方法** 选取2017年1月—2019年1月华北石油管理局总医院收治的130例乙型肝炎肝硬化患者为研究对照 (肝硬化组), 选择同期130例乙型肝炎患者为乙型肝炎组, 选择130例健康人群为对照组。其中肝硬化组进一步根据ChildPugh分为A级(49例), B级(47例), C级(34例); 根据肝硬化程度分为: 代偿期肝硬化(49例), 失代偿期肝硬化(48例), 原发性肝癌(33例)。比较3组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)的差异, 比较3组单核细胞表面TLR4阳性率及血清MyD88、NF- κ B水平, 以及不同程度肝硬化患者TLR4、MyD88、NF- κ B表达水平。采用Spearman或Pearson分析法分析TLR4、MyD88、NF- κ B与ChildPugh分级、AST、ALT及TBIL的相关性, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析ALT、AST、TBIL、TLR4、MyD88及NF- κ B对肝硬化致原发性肝癌的诊断价值。**结果** 肝硬化组、乙型肝炎组、对照组AST、ALT、TBIL水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); TLR4、MyD88、NF- κ B水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); ChildPughA级、B级、C级患者TLR4、MyD88、NF- κ B水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 不同程度肝硬化患者TLR4、MyD88、NF- κ B比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。TLR4、MyD88及NF- κ B与ChildPugh分级、AST、ALT及TBIL均呈正相关($P < 0.05$)。ROC曲线结果显示, ALT截断值为101.44 u/L时, AUC为0.738; AST截断值为136.74 u/L时, AUC为0.706; TBIL截断值为51.86 μ mol/L时, AUC为0.746; TLR4截断值为32.342%时, AUC为0.896; MyD88截断值为931.402 pg/ml时, AUC为0.897; NF- κ B截断值为1 243.620 pg/ml时, AUC为0.875。**结论** TLR4、MyD88、NF- κ B信号通路与乙型肝炎病毒所致肝炎及肝硬化病理进程密切相关, 且TLR4、MyD88、NF- κ B的检测在诊断肝硬化致原发性肝癌中具有一定临床价值。

关键词: 肝硬化; TLR4、MyD88、NF- κ B; 乙肝病毒; 信号通路

中图分类号: R575.2

文献标识码: A

Expression of TLR4 / MyD88 / NF- κ B signaling pathway in cirrhosis caused by hepatitis B virus and its clinical significance

Liang Ma¹, Yang Zhao², Hua-ying Wu³, Wei Xu⁴, Hu Miao⁵

(1. Department of Infectious Diseases, 2. Department of Gerontology, 3. Department of Blood Endocrinology, 4. Medical Laboratory, 5. Department of Medical, Huabei Petroleum General Hospital, Cangzhou, Hebei 062552, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in cirrhosis induced by hepatitis B virus. **Methods** A total of 130 patients with hepatitis B cirrhosis admitted to our

收稿日期: 2021-03-15

hospital from January 2017 to January 2019 were selected as the study control (cirrhosis group). 130 patients with hepatitis B were selected as the hepatitis B group, and 130 healthy people were selected as the control group. The cirrhosis group was further divided into A grade (49 cases), B grade (47 cases), and C grade (34 cases). Classified according to the degree of cirrhosis: decompensated cirrhosis ($n=49$), decompensated cirrhosis ($n=48$), hepatocellular carcinoma (33 cases). Three groups of biochemical indicators (AST, ALT, TBIL), mononuclear cell surface TLR4 positive rate, and serum MyD88, NF- κ B levels were compared. The positive rate of TLR4 on monocytes and the levels of serum MyD88 and NF- κ B in patients with different degrees of cirrhosis were compared. The correlation between TLR4, MyD88, NF- κ B, and ChildPugh classification, AST, ALT, TBIL was analyzed by spearman or Pearson analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of ALT, AST, TBIL, TLR4, MyD88, and NF- κ B in the conversion of cirrhosis to liver cancer. **Results** The levels of TLR4, MyD88, NF- κ B, AST, ALT, and TBIL in the control group, hepatitis B group, and cirrhosis group gradually increased ($P < 0.05$); Childpugh A, B, TLR4, MyD88, and NF- κ B levels of patients with grade C increased significantly ($P < 0.05$); TLR4, MyD88, and NF- κ B of patients with compensated cirrhosis, decompensated cirrhosis, and primary liver cancer showed an upward trend ($P < 0.05$). TLR4, MyD88, and NF- κ B were positively related with ChildPugh classification, AST, ALT, and TBIL ($P < 0.05$). ROC curve results showed that when the ALT cutoff value was 101.44 U/L, the AUC was 0.738; when the AST cutoff value was 136.74 U/L, the AUC was 0.706; when the TBIL cutoff value was 51.86 μ mol/L, the AUC was 0.746; When cutoff value of the TLR4 was 32.342%, the AUC was 0.896; when the cut-off value of MyD88 was 931.402 pg/ml, the AUC was 0.897; when the cut-off value of NF- κ B was 1,243.620 pg/ml, the AUC was 0.875. **Conclusion** The TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway is closely related to the pathogenesis of hepatitis and cirrhosis caused by hepatitis B virus. It is positively correlated with the severity of liver cirrhosis and the degree of liver injury. TLR4, MyD88, and NF- κ B have certain clinical value in the diagnosis of liver cirrhosis.

Keywords: liver cirrhosis; TLR4/MyD88/NF- κ B; hepatitis B virus; signaling transduction

乙型肝炎病毒是一类嗜肝 DNA 病毒,流行病学调查显示,全球范围内,约有 3 亿人感染或携带 HBV,且高发于亚洲和非洲^[1]。有研究报道,中国约有 2 300 万慢性乙型肝炎患者,而乙型肝炎病毒感染人数则高达 1.3 亿^[2]。乙型肝炎病毒感染人体后,机体会产生抗病毒免疫应答,一方面可控制病毒的复制,清除病毒,促使部分患者病情得到缓解甚至康复;另一方面,抗病毒免疫应答会诱使机体发生炎症反应,导致部分患者肝脏受到损伤或坏死,甚至进展为肝硬化或肝癌^[3-4]。对大多数儿童和部分成年人则难以有效清除病毒或控制病毒的发展,进而表现为病毒携带者或慢性肝炎,而约 10%~30% 的患者会发展为肝硬化或肝癌^[5-6]。因此分析肝硬化的发病机制,探讨有效的诊断指标具有十分重要的临床意义。乙型肝炎病毒感染所致的不同临床转归与病毒和宿主免疫系统之间的作用存在密切联系。Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)、髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)、核转录因子- κ (nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路广泛存在于机体各个组织细胞中,是疾病发生、发展过程中重要通路,可介导炎症因子在细胞中的表达^[7-8]。

研究发现,TLR4、MyD88、NF- κ B 信号通路与肝免疫异常、炎症反应所致的肝损伤、肝星状细胞的活化及肝纤维化、肝癌的发生发展密切相关^[9-10]。基于此,本研究通过探讨肝硬化中 TLR4、MyD88、NF- κ B 信号通路的表达及其在诊断预后中的临床价值,旨在为临床诊治肝硬化及评价预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月—2019 年 1 月华北石油管理局总医院收治的 130 例乙型肝炎肝硬化患者为研究对象(肝硬化组),选择同期 130 例乙型肝炎患者为乙肝组,130 例健康人群为对照组。其中肝硬化组根据 ChildPugh 分级^[11]:A 级 49 例,B 级 47 例,C 级 34 例;根据肝硬化程度分为:代偿期肝硬化 49 例,失代偿期肝硬化 48 例,原发性肝癌 33 例。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者家属签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①肝硬化组及乙肝组患者需符合中华医学会肝病学会制定的《慢性乙型肝炎防

治指南(2015 更新版)》相关诊断标准^[2]; ②原发性肝癌患者需符合中华人民共和国卫生部制定的《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》相关标准^[3]; ③纳入研究对象及其家属知情且同意。排除标准: ①既往手术史者; ②非乙型肝炎病毒因素所致肝硬化者; ③合并严重其他疾病者; ④精神状态异常或依从性差者。

1.3 观察指标

所有研究对象于入组次日清晨空腹抽取静脉血 5 ml × 3 管。一管采用 AU 5800 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司)检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)水平; 一管采用 FACSCalibur 流式细胞仪(美国 BD 公司)分离单核细胞并检测其表面 TLR4 阳性率。一管以 3 000 r/min 离心 5 min, 分离血清。采用 microlab star 多功能酶标仪(瑞士 Hamilton 公司)进行酶联免疫吸附试验检测 MyD88 和 NF-κB 水平。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用方差分析, 组间进一步两两比较, 若方差齐性, 采用 LSD-*t* 检验, 若方差不齐, 采用 Dunnett-*t* 检验; 相计数资料以构成比或率(%)表示, 比较用 χ^2 检验; 相关分析用 Pearson 法, 绘制 ROC 曲线, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料比较

肝硬化组、乙型肝炎组、对照组的性别、年龄比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 3 组 ALT、AST 及 TBIL 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 肝硬化组和乙型肝炎组各指标水平均高于对照组($P < 0.05$); 肝硬化组各指标水平均高于乙型肝炎组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组一般资料比较 ($n=130$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	ALT/(u/L, $\bar{x} \pm s$)	AST/(u/L, $\bar{x} \pm s$)	TBIL/($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)
肝硬化组	69/61	41.17 ± 5.48	121.57 ± 43.36 ^{①②}	128.15 ± 51.73 ^{①②}	46.98 ± 3.51 ^{①②}
乙型肝炎组	71/59	41.49 ± 5.18	82.38 ± 26.67 ^①	89.36 ± 24.54 ^①	30.22 ± 2.13 ^①
对照组	67/63	41.48 ± 6.13	23.13 ± 11.43	24.22 ± 10.81	12.39 ± 1.42
χ^2/F 值	0.247	0.137	351.906	316.845	618.293
P 值	0.884	0.872	0.000	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与乙型肝炎组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 3 组 TLR4、MyD88、NF-κB 水平比较

肝硬化组、乙型肝炎组、对照组 TLR4、MyD88、NF-κB 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 肝硬化组和乙型肝炎组各指标水平均高于对照组($P < 0.05$); 肝硬化组各指标水平均高于乙型肝炎组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组 TLR4、MyD88、NF-κB 水平比较
($n=130$, $\bar{x} \pm s$)

组别	TLR4/%	MyD88/(pg/ml)	NF-κB/(pg/ml)
肝硬化组	30.45 ± 7.69 ^{①②}	913.26 ± 164.89 ^{①②}	1 208.45 ± 152.73 ^{①②}
乙型肝炎组	19.27 ± 6.52 ^①	721.98 ± 112.83 ^①	892.61 ± 139.84 ^①
对照组	10.14 ± 2.26	532.43 ± 81.56	692.48 ± 114.87
F 值	378.018	303.634	470.642
P 值	0.000	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与乙肝组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 不同级别 ChildPugh 肝硬化患者 TLR4、MyD88、NF-κB 水平比较

ChildPugh A 级、ChildPugh B 级和 ChildPugh C 级患者 TLR4、MyD88、NF-κB 水平的比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), ChildPugh C 级患者各指标水平均高于 ChildPugh B 级患者($P < 0.05$), ChildPugh B 级患者各指标水平均高于 ChildPugh A 级患者。见表 3。

2.4 不同程度肝硬化患者 TLR4、MyD88、NF-κB 水平比较

代偿期、失代偿期和原发性肝癌患者 TLR4、MyD88 及 NF-κB 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 原发性肝癌患者各指标水平高于失代偿期患者($P < 0.05$), 失代偿期患者各指标水平高于代偿期患者。见表 4。

表 3 不同级别 ChildPugh 肝硬化患者 TLR4、MyD88、NF-κB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TLR4/%	MyD88/(pg/ml)	NF-κB/(pg/ml)
ChildPugh A 级	49	21.92 ± 3.21	773.86 ± 128.37	939.36 ± 113.99
ChildPugh B 级	47	30.03 ± 5.94 ^①	921.17 ± 138.23	1 215.42 ± 144.89 ^①
ChildPugh C 级	34	37.94 ± 7.72 ^{①②}	1 053.12 ± 152.13 ^{①②}	1 319.49 ± 155.58 ^{①②}
F 值		237.900	129.599	258.627
P 值		0.000	0.000	0.000

注: ①与 ChildPugh A 级比较, $P < 0.05$; ②与 ChildPugh B 级比较, $P < 0.05$ 。

表 4 不同程度肝硬化患者 TLR4、MyD88、NF-κB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TLR4/%	MyD88/(pg/ml)	NF-κB/(pg/ml)
代偿期	49	21.38 ± 3.57	773.94 ± 134.99	938.14 ± 125.35
失代偿期	48	29.17 ± 5.34 ^①	921.45 ± 123.31 ^①	1 215.81 ± 143.24 ^①
原发性肝癌	33	37.96 ± 7.51 ^{①②}	1 052.45 ± 152.58 ^{①②}	1 319.34 ± 156.30 ^{①②}
F 值		274.777	133.521	249.812
P 值		0.000	0.000	0.000

注: ①与代偿期比较, $P < 0.05$; ②与失代偿期比较, $P < 0.05$ 。

2.5 肝硬化患者 TLR4、MyD88、NF-κB 与 Child Pugh 分级、AST、ALT、及 TBIL 的相关性

与 Child Pugh 分级、ALT、AST 及 TBIL 均呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 5。

相关性分析结果显示, TLR4、MyD88、NF-κB

表 5 肝硬化患者 TLR4、MyD88、NF-κB 与 Child Pugh 分级、AST、ALT 及 TBIL 的相关性

指标	Child Pugh 分级		ALT		AST		TBIL	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
TLR4	0.442	0.000	0.349	0.000	0.418	0.018	0.331	0.002
MyD88	0.412	0.000	0.332	0.013	0.441	0.000	0.328	0.004
NF-κB	0.382	0.000	0.547	0.022	0.348	0.013	0.435	0.028

2.6 血清各指标预测肝硬化致原发性肝癌的 ROC 曲线结果

绘制 ROC 曲线, 结果显示, 当 ALT 截断值为 101.44 u/L 时, AUC 为 0.738; AST 截断值为 136.74 u/L 时, AUC 为 0.706; TBIL 截断值为 51.86 μmol/L 时, AUC 为 0.746; TLR4 截断值为 32.342% 时, AUC 为 0.896; MyD88 截断值为 931.402 pg/ml 时, AUC 为 0.897; NF-κB 截断值为 1 243.620 pg/ml 时, AUC 为 0.875。见图 1 和表 6。

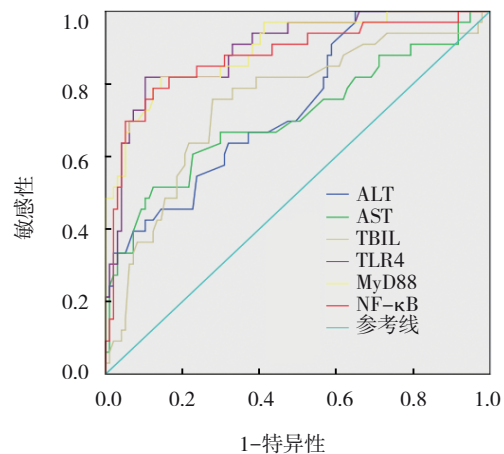


图 1 血清各指标预测肝硬化致原发性肝癌的 ROC 曲线

表 6 血清各指标预测肝硬化转原发性肝癌的 ROC 曲线结果

指标	截断值	AUC	95% CI		敏感性/%	95% CI		特异性/%	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
ALT	101.44 u/L	0.738	0.643	0.834	89.4	0.739	0.998	35.1	0.229	0.405
AST	136.74 u/L	0.706	0.591	0.822	66.7	0.593	0.742	70.1	0.623	0.798
TBIL	51.86 μ mol/L	0.746	0.645	0.848	75.8	0.701	0.854	72.2	0.634	0.805
TLR4	32.342 %	0.896	0.834	0.958	81.8	0.724	0.933	89.7	0.736	0.958
MyD88	931.402 pg/ml	0.897	0.833	0.961	81.8	0.713	0.921	85.6	0.727	0.924
NF- κ B	1 243.62 pg/ml	0.875	0.797	0.953	78.8	0.695	0.882	87.6	0.731	0.942

3 讨论

近年来,随着社会发展,乙型肝炎病毒感染已呈全球流行趋势,且在我国为主要感染性疾病之一。由于乙型肝炎病毒可在患者体内长期复制,导致机体处于“循环坏死和再生修复”的恶性循环中,进而促使肝细胞的纤维化,最终发展为肝硬化,而处于此阶段的患者若未得到及时发现及治疗,肝细胞纤维化过程将进一步发展,并重复坏死和修复过程,导致患者发展为失代偿期肝硬化甚至原发性肝癌,而这一过程往往是不可逆的^[14-16]。因此如何有效预防和阻止乙型肝炎病毒感染患者发展为肝硬化是医学工作者的关注重点。

研究发现,当机体受到病原体感染时,天然免疫系统可通过特殊的识别系统杀伤或杀死病原体,因此这一过程被认为机体的“第一道防线”。已有研究证实,Toll样受体在天然免疫系统识别并杀死病原体过程中发挥重要作用^[17-18]。Toll样受体是一类天然免疫受体,并可对不同病原相关分子模式(PAMPs)进行识别、结合,从而进行信号转导,促进炎症介质的释放。Toll样受体广泛存在于机体的多种免疫细胞(B淋巴细胞、单核细胞、T淋巴细胞、NK细胞等)或组织(外周血白细胞、脾脏等)中,并与多种免疫系统疾病、炎症疾病或感染性疾病密切相关^[19-20]。

TLR4为Toll样受体家族中的一员,其可识别多种PAMPs从而发挥其免疫作用。肝硬化的发生发展育乙型肝炎病毒等病原体的感染密切相关,乙型肝炎病毒感染肝脏细胞后,会以PAMPs的形式被识别。研究发现,TLR4、MyD88、NF- κ B信号通路在乙型肝炎病毒相关肝脏疾病中具有重要意义^[21]。TLR4通过介导MyD88从而参与肝脏病理反

应,患者机体中的损伤因子和脂多糖可促发TLR4信号,进而激活其下游信号MyD88,从而促进肝组织炎症因子、趋化因子的释放。MyD88不仅是TLR4的转接蛋白,也是NF- κ B的连接蛋白,当炎症信号通过TLR4传递给MyD88后,MyD88促使IRAK4的磷酸化,而磷酸化的IRAK4进一步作用于TAB-1/TAB-2,促使TAK-1的激活,活化的TAK-1作用于NF- κ B,导致I κ B激酶的活化,I κ B激酶则促进I κ B磷酸化的激活,进而导致炎症细胞因子的释放,而释放的炎症因子又可促进NF- κ B的激活,从而形成恶性循环,导致肝细胞的持续受损^[22]。本研究结果显示,相较于正常人群,肝硬化和乙型肝炎患者TLR4、MyD88、NF- κ B水平均呈过表达,且肝硬化各指标水平更高。研究进一步比较了肝硬化患者不同ChildPugh分级或病情严重程度中TLR4、MyD88、NF- κ B的表达情况,结果显示,随着ChildPugh分级的增加或病情的加重,患者TLR4、MyD88、NF- κ B水平均有所上升,且TLR4、MyD88、NF- κ B水平与ChildPugh分级、ALT、AST及TBIL均呈正相关,提示TLR4、MyD88、NF- κ B信号通路与乙型肝炎病毒所致肝炎及肝硬化病理进程密切相关。

肝脏活检来对病情进行诊断和分期为目前临床检验的金标准^[23]。但该技术也存在一定不足:一方面,患者取样区域往往受到病理医生的主观影响,这将导致检验结果可能存在偏差;另一方面,活检往往难以长期监测或评估慢性患者的病情及病程,因此无法为患者提供动态资料^[24]。因此,近年来,通过生物标志物的检测来对肝硬化患者的诊断及评估预后已成为临床关注重点。本研究也探讨了上述指标在诊断肝硬化转原发性肝癌的临床价值。结果显示,ALT、AST及TBIL诊断肝硬化

转肝癌中临床价值一般, 而 TLR4、MyD88、NF- κ B 在诊断肝硬化转肝癌中均具有一定临床价值(AUC > 0.700), 这也提示可将其作为评估预后的指标之一。

综上所述, TLR4、MyD88、NF- κ B 信号通路与乙型肝炎病毒所致肝炎及肝硬化病理进程密切相关, 且 TLR4、MyD88、NF- κ B 的检测在诊断肝硬化转原发性肝癌中具有一定临床价值。但本研究也存在样本量较小、未动态观察各指标变化情况不足, 因此仍需后续研究加以证实。

参 考 文 献 :

- [1] XIE Y X, TU B, XU Z, et al. Bacterial distributions and prognosis of bloodstream infections in patients with liver cirrhosis[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 11482.
- [2] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J]. *中国肝脏病杂志: 电子版*, 2015, 9(3): 1-18.
- [3] FENG L M, LEI S Y, ZENG X, et al. The evaluation of non-invasive multi-slice spiral computed tomography-based indices for the diagnosis and prognosis prediction of liver cirrhosis[J]. *Journal of Digestive Diseases*, 2017, 18(8): 472-479.
- [4] QI Y H, GAO Z C, XU G W, et al. DNA polymerase is a key cellular factor for the formation of covalently closed circular DNA of hepatitis B virus[J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(10): e1005893.
- [5] REVILL P, TESTONI B, LOCARNINI S, et al. Global strategies are required to cure and eliminate HBV infection[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(4): 239-248.
- [6] BERTUCCIO P, TURATI F, CARIOLI G, et al. Global trends and predictions in hepatocellular carcinoma mortality[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 302-309.
- [7] WU G J, LIN Y W, CHUANG C Y, et al. Liver nitrosation and inflammatory in septic rats were suppressed by propofol via downregulating TLR4/NF- κ B-mediated iNOS and IL-6 gene expressions[J]. *Life Sci*, 2018, 15(195): 25-32.
- [8] HE A Q, SHAO J, ZHANG Y, et al. CD200Fc reduces LPS-induced IL-1 β activation in human cervical cancer cells by modulating TLR4-NF- κ B and NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33214-33224.
- [9] 王海兰, 何娟, 曹文富, 等. 川芎含药血清对肝星状细胞 Toll 样受体 4 及下游信号因子 MyD88 表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(11): 2191-2194.
- [10] SHI H T, DONG L, JIANG J, et al. Chlorogenic acid alternative liver inflammation and fibrosis through inhibition of toll-like receptor 4 signaling pathway[J]. *Toxicology*, 2013, 303(7): 107-114.
- [11] DURAND F, VALLA D. Assessment of prognosis of cirrhosis[J]. *Seminars Liver Dis*, 2008, 28(1): 110-122.
- [12] 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. *中华传染病杂志*, 2015, 21(11): 219-240.
- [13] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(6): 929-946.
- [14] 陈焯, 周小茜, 戴福宏, 等. 探究 RPR 与 FOXP3 在乙型肝炎肝硬化患者中的表达变化[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(14): 1401-1404.
- [15] 赵丽, 连敏, 陈胜良, 等. 乙型肝炎病毒相关肝病患者 RPR 的变化及意义[J]. *肝脏*, 2017, 22(6): 526-528.
- [16] 王烈, 胡义忠, 徐秀亮, 等. 血清 sP-selectin、sICAM-1 和免疫球蛋白检测对乙型肝炎肝硬化预后评估的意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(11): 1699-1705.
- [17] 张子杰, 袁征, 闫振宇. 肝细胞癌组织中 TLR4、MyD88、NF- κ B 表达量及其与临床病理特征的相关性分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(4): 55-58.
- [18] 朱慧, 平键, 徐列明. NF- κ B 通路在肝纤维化进展和中药抗肝纤维化机制中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(4): 858-861.
- [19] 周夏慧, 王庆来, 朱雪梅, 等. 当归多糖对 DPN 大鼠 TLR4 / MyD88 / NF- κ B 通路抑制影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23(12): 1340-1347.
- [20] QIAO C X, YANG L L, WAN J, et al. Long noncoding RNA ANRIL contributes to the development of ulcerative colitis by miR-323b-Sp/TLR4/MyD88/NF- κ B pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(1): 217-224.
- [21] LAI J L, LIU Y H, LIU C, et al. Indirubin inhibits LPS-Induced inflammation via TLR4 abrogation mediated by the NF- κ B and MAPK signaling pathways[J]. *Inflammation*, 2017, 40(1): 1-12.
- [22] MAZUR-BIALY A I, POCHEC' E, ZARAWSKI M. Anti-inflammatory properties of irisin, mediator of physical activity, are connected with TLR4/MyD88 signaling pathway activation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(4): 701-712.
- [23] GILL U S, PALLETT L J, KENNEDY P T F, et al. Liver sampling: a vital window into HBV pathogenesis on the path to functional cure[J]. *Gut*, 2018, 67(4): 767-775.
- [24] MEHTA S H, LAU B, AFDHAL N H, et al. Exceeding the limits of liver histology markers[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(1): 36-41.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 马良, 赵阳, 伍华英, 等. TLR4、MyD88、NF- κ B 在乙型肝炎病毒肝硬化患者中的表达及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(21): 72-77.

Cite this article as: MA L, ZHAO Y, WU H Y, et al. Expression of TLR4 / MyD88 / NF- κ B signaling pathway in cirrhosis caused by hepatitis B virus and its clinical significance[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(21): 72-77.