

血清CHI3L1检测在原发性胆汁性胆管炎中的临床价值

郭永刚^{1,2}, 张娜娜¹, 王 战¹, 高炜泽¹, 鲁文龙¹, 刘明军^{1*}

¹青岛大学附属医院检验科, 山东 青岛

²淄博市张店区人民医院检验科, 山东 淄博

收稿日期: 2025年5月23日; 录用日期: 2025年6月16日; 发布日期: 2025年6月25日

摘 要

目的: 探讨血清壳多糖酶3样蛋白1 (CHI3L1)检测在原发性胆汁性胆管炎(PBC)中的临床价值。方法: 选取PBC患者153例作为病例组(PBC组), 其中非肝硬化患者106例(非肝硬化组), 肝硬化患者47例(肝硬化组); 健康体检者50例作为对照组。应用化学发光免疫法检测各受试者血清CHI3L1水平及血清IV型胶原(Col-IV)水平, 同时检测血常规和肝功能并计算天门冬氨酸氨基转移酶与血小板比率(APRI)以及纤维化4指数(FIB-4), 比较各组间指标的水平差异, 采用Spearman相关性作相关性分析, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 计算曲线下面积(AUC), 评价各指标在PBC不同阶段的诊断价值。结果: PBC患者血清CHI3L1水平显著高于健康人群($P < 0.001$); 肝硬化组与对照组间血清CHI3L1水平比较存在显著差异($P < 0.001$); 肝硬化组与非肝硬化组间比较存在显著差异($P < 0.001$); 非肝硬化组与对照组间比较存在显著差异($P = 0.022$); Spearman相关性分析显示, CHI3L1与Col-IV、APRI及FIB-4呈正相关, r_s 值分别为0.376、0.470和0.540; ROC曲线显示, 单指标鉴别PBC所致肝硬化时, 血清CHI3L1的曲线下面积($AUC = 0.870$)最大, 联合检测进行诊断时, CHI3L1 + Col-IV + APRI的AUC最大($AUC = 0.929$), 与血清CHI3L1单指标诊断比较差异有统计学意义($P = 0.033$)。结论: 血清CHI3L1水平在PBC患者中升高, 肝硬化患者升高更明显, 该指标可能是评估PBC进展为肝硬化的新标志物, 联合检测对PBC所致肝硬化具有潜在的诊断价值。

关键词

CHI3L1, 原发性胆汁性胆管炎, 肝硬化, 临床价值

The Clinical Value of Serum CHI3L1 Detection in Primary Biliary Cholangitis

Yonggang Guo^{1,2}, Nana Zhang¹, Zhan Wang¹, Weize Gao¹, Wenlong Lu¹, Mingjun Liu^{1*}

*通讯作者。

文章引用: 郭永刚, 张娜娜, 王战, 高炜泽, 鲁文龙, 刘明军. 血清 CHI3L1 检测在原发性胆汁性胆管炎中的临床价值[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1537-1543. DOI: 10.12677/acm.2025.1561884

Abstract

Objective: To investigate the clinical significance of serum chitosidase 3-like protein 1 (CHI3L1) in primary biliary cholangitis (PBC). **Methods:** A total of 143 patients with PBC were selected as the case group (PBC group), including 106 patients without liver cirrhosis (Non-Cirrhosis group) and 47 patients with liver cirrhosis (Cirrhosis group). A total of 50 healthy subjects were treated as the control group. The serum CHI3L1 level and serum Col-IV level of each subject were measured using chemiluminescence immunoassay. In addition, blood routine and liver function tests were conducted, and APRI and FIB-4 scores were calculated to assess variations in the levels of these parameters across the groups. The Spearman correlation coefficient was employed to analyze the correlations between different variables. The receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted, and the area under the curve (AUC) was calculated to evaluate the diagnostic value of each index in different stages of PBC. **Results:** The level of CHI3L1 in the PBC group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.001$) and the non-Cirrhosis group ($P < 0.001$), and the non-Cirrhosis group was significantly higher than that in the control group ($P = 0.022$). The Spearman correlation analysis indicated a positive correlation between CHI3L1 and Col-IV, APRI, FIB-4 ($r_s = 0.314, 0.470, 0.540$, respectively, $P < 0.05$). The ROC curve showed that the AUC (AUC = 0.870) of serum chi3l1 in the diagnosis of liver cirrhosis caused by PBC was the largest when a single index was used to identify liver cirrhosis; when combined detection was used for diagnosis, the AUC of CHI3L1 + COL-IV + APRI was the largest (AUC = 0.929), which was significantly different from the single index diagnosis of serum CHI3L1 ($P = 0.033$). **Conclusion:** Serum CHI3L1 levels were higher in PBC patients and more pronounced in those with liver cirrhosis, which could serve as a novel marker for tracking the progression of liver cirrhosis in PBC patients. Combined detection has potential diagnostic value for PBC induced cirrhosis.

Keywords

CHI3L1, Primary Biliary Cholangitis, Cirrhosis, Clinical Value

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性胆汁性胆管炎(Primary Biliary Cholangitis, PBC)是一种自身免疫性的慢性胆汁淤积性肝病,发病隐匿,部分患者长期没有临床症状,就诊时已经发生明显肝纤维化改变[1]。临床常用血清标志物及其衍生的无创模型来对肝脏组织学进展进行评估。近年的研究发现,壳多糖酶 3 样蛋白 1 (Chitinase-3-Like Protein 1, CHI3L1)是一种分泌型糖蛋白,其参与了细胞增殖、组织重构等病理过程,研究认为 CHI3L1 能够反映肝纤维化及肝硬化的进展[2]。但目前的研究多是基于病毒性肝病的研究,CHI3L1 在 PBC 中的应用价值仍不明确,因此,本研究对血清 CHI3L1 检测在 PBC 中的临床价值进行探讨。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选取 2023 年 1 月至 2024 年 11 月于青岛大学附属医院就诊并临床确诊的 PBC 患者，初诊者 24 例，经熊去氧胆酸治疗者 129 例，共 153 例作为病例组(PBC 组)，其中包括非肝硬化患者 106 例(非肝硬化组)和肝硬化患者 47 例(肝硬化组)。纳入标准：(1) PBC 诊断依据中华医学会肝病分会《原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南》(2021)相关标准[1]；(2) 肝硬化诊断依据中华医学会肝病分会肝硬化诊治指南(2019)相关标准[3]。排除标准：(1) 肝内、外胆管梗阻；(2) 合并感染其他病毒性肝炎、酒精性肝炎、脂肪性肝病药物性肝损伤、肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)等；(3) 近期患有严重传染病、心血管疾病；(4) 接受免疫抑制药物或增强药物治疗；(5) 其他自身免疫性肝病；(6) 排除 BMI > 28kg/m² 或 < 18.5 kg/m² 的患者。同时选取本院健康体检者 50 例为对照组。本研究经青岛大学附属医院伦理委员会审批同意(审批号：QYFY WZLL 28987)。

2.2. 资料及样本收集

收集研究对象的人口学统计资料(年龄及性别)、血小板(Platelets, PLT)计数及生化指标，包括天门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate Aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(Alanine Aminotransferase, ALT)。收取血清样本保存于-80℃冰箱。

2.3. 研究方法

2.3.1. 检测指标

采用苏州长光华医 AE180 化学发光分析仪及配套试剂盒进行血清 CHI3L1 及血清 IV 型胶原(Collagen Type IV, Col-IV)检测；采用日立 7600 (HITACHI 7600)全自动生化分析仪及和光(WAKO)诊断试剂进行生化指标检测。

2.3.2. 无创模型的计算[4]

计算及纤维化四指数(Fibrosis 4 Score, FIB-4)， $FIB-4 = \text{年龄(岁)} \times AST \text{ (U/L)} / PLT \text{ (}\times 10^9/L\text{)} \times ALT \text{ (U/L)}^{1/2}$ 。计算天门冬氨酸氨基转移酶与血小板比率(AST-to-platelet Ratio Index, APRI)， $APRI = [100 \times AST / AST \text{ 参考值上限(Upper Limit of Normal, ULN)}] \div PLT \text{ (}\times 10^9/L\text{)}$ 。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件及 GraphPad Prism 8 对数据进行处理分析。多组均数差异比较采用 Kruskal-Wallis H 检验，符合正态分布的数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用 t 检验，非正态分布数据采用中位数和四分位间距[$M, (Q1, Q3)$]表示，组间比较采用 Mann Whitney U 检验；计数资料用百分率(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义，采用 Spearman 相关性分析 CHI3L1 与患者肝纤维化及肝硬化指标水平相关性。

3. 结果

3.1. 对照组、非肝硬化组和肝硬化组一般资料及指标水平比较

采用 Kruskal-Wallis H 检验分析三组总体情况，三组间年龄及性别差异无统计学意义($P \geq 0.05$)，CHI3L1、Col-IV、APRI 及 FIB-4 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步采用 Mann Whitney U 检验进行组间比较，肝硬化组年龄高于非肝硬化组，差异有统计学意义($P < 0.05$)，肝硬化组与对照组之间，以

及非肝硬化组与对照组之间差异无统计学意义($P \geq 0.05$); 肝硬化组血清 CHI3L1 水平高于非肝硬化组和对照组, 差异有统计学意义($Z = -7.289, P < 0.001$), 非肝硬化组高于对照组, 差异有统计学意义($Z = -2.290, P = 0.022$); 肝硬化组 APRI 及 FIB-4 均高于非肝硬化组和对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 非肝硬化组均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 肝硬化组 Col-IV 水平高于非肝硬化组和对照组, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 非肝硬化组与对照组之间差异无统计学意义($Z = -1.659, P = 0.097$)。见表 1。

Table 1. The general data and index levels of the control group, non-cirrhosis group and liver cirrhosis group
表 1. 对照组、非肝硬化组和肝硬化组一般资料及指标水平比较

变量	对照组(n = 50)	非肝硬化组(n = 106)	肝硬化组(n = 47)	H/χ^2	P 值
年龄	55.5 ± 12.4	54.3 ± 11.1	58.8 ± 8.1 [#]	4.854	0.088
性别(男)	4 (8.00%)	8 (7.55%)	4 (8.51%)	0.010	0.921
CHI3L1 (ng/mL)	37.86 (31.70, 58.21)	48.03 (34.74, 65.20)*	108.33 (79.46, 179.86)* [#]	70.786	<0.001
Col-IV (ng/mL)	4.57 (2.97, 7.57)	6.57 (3.15, 11.30)	18.74 (10.16, 34.76)* [#]	50.490	<0.001
APRI	0.212 (0.163, 0.263)	0.323 (0.226, 0.508)*	1.077 (0.501, 1.484)* [#]	84.177	<0.001
FIB-4	0.729 (0.55, 1.273)	1.281 (0.918, 1.709)*	3.696 (1.861, 5.044)* [#]	73.743	<0.001

注: 与对照组比较, *表示与 $P < 0.05$; 与非肝硬化组比较, [#]表示 $P < 0.05$ 。

3.2. 对照组、非肝硬化组和肝硬化组间 CHI3L1 水平比较

对照组、非肝硬化组和肝硬化组血清 CHI3L1 水平分别为 37.86 (31.70, 58.21)、48.03 (34.74, 65.20)和 108.33 (79.46, 179.86)。肝硬化组与对照组间血清 CHI3L1 水平比较差异有统计学意义($P = 0.000$); 肝硬化组与非肝硬化组间比较差异有统计学意义($P = 0.000$); 非肝硬化组与对照组间比较差异有统计学意义($P = 0.022$)。

3.3. 血清 CHI3L1 与其它肝纤维化或肝硬化指标的相关性

Spearman 相关性分析显示, CHI3L1 与 Col-IV、APRI 及 FIB-4 呈正相关, 与 FIB-4 的相关性($r_s = 0.540, P = 0.000$)最佳。见表 2。

Table 2. Correlation of serum CHI3L1 with other markers of liver fibrosis or cirrhosis
表 2. 血清 CHI3L1 与其它肝纤维化或肝硬化指标的相关性

变量	Col-IV (ng/mL)	APRI	FIB-4
相关系数 r_s	0.314	0.470	0.540
P	<0.001	<0.001	<0.001

3.4. 血清 CHI3L1 及其他指标对 PBC 所致肝硬化的诊断效能

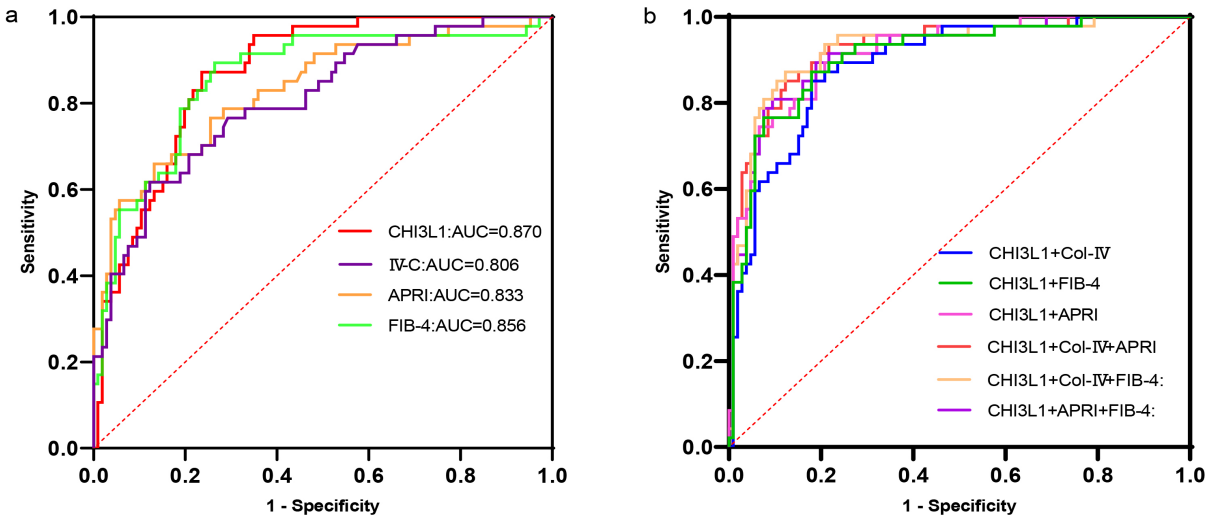
ROC 曲线显示, 单个指标鉴别非肝硬化和肝硬化时, 血清 CHI3L1 具有最高的 AUC (AUC: 0.870), 当 cutoff 值为 68.11 ng/mL 时, 具有最大诊断效能, 此时约登指数(Youden index)为 0.636, 诊断灵敏度(SE)和特异度(SP)分别为 87.23%和 76.42%; 但与 Col-IV、APRI 及 FIB-4 的诊断性能相比较无显著差异($P \geq 0.05$); 通过 Logistic 回归分析计算联合诊断概率值, 将 CHI3L1 分别与 Col-IV、APRI 和 FIB-4 联合对 PBC 所致肝硬化进行鉴别, 联合诊断模型的 AUC 有所增大, 其中 CHI3L1 + Col-IV + APRI 及 CHI3L1 + Col-IV + FIB-4 的联合模型诊断效最高, 与 CHI3L1 独立检测诊断时的差异有统计学意义($P <$

0.05)。见表 3 及图 1。

Table 3. Diagnostic efficacy of serum CHI3L1 and other markers in the diagnosis of cirrhosis caused by PBC
表 3. 血清 CHI3L1 及其他指标对 PBC 所致肝硬化的诊断效能

变量	AUC	cutoff	95%CI	约登指数	SE (%)	SP (%)	P (vs CHI3L1)
CHI3L1 (ng/mL)	0.870	68.11	0.815~0.925	0.637	87.23	76.42	1.000
Col-IV (ng/mL)	0.806	14.86	0.730~0.882	0.494	61.70	87.74	0.125
APRI	0.833	0.945	0.760~0.906	0.833	57.45	94.34	0.409
FIB-4	0.858	1.640	0.790~0.926	0.858	89.36	73.58	0.769
CHI3L1 + Col-IV	0.889		0.835~0.943	0.672	85.11	82.08	0.372
CHI3L1 + APRI	0.918		0.872~0.963	0.686	89.36	79.25	0.059
CHI3L1 + FIB-4	0.908		0.857~0.960	0.693	87.23	82.02	0.138
CHI3L1 + Col-IV + APRI	0.929		0.884~0.964	0.729	85.11	87.74	0.033*
CHI3L1 + Col-IV + FIB-4	0.926		0.879~0.974	0.750	87.23	87.74	0.048*
CHI3L1 + APRI + FIB-4	0.917		0.872~0.963	0.714	80.85	90.57	0.059

注：与 CHI3L1 比较，*表示 $P < 0.05$ 。



注：a 为单项指标诊断 PBC 所致肝硬化的 ROC 曲线，b 为 CHI3L1 联合其他指标诊断 PBC 所致肝硬化的 ROC 曲线。

Figure 1. ROC curves of serum CHI3L1 and other indexes on cirrhosis caused by PBC
图 1. 血清 CHI3L1 及其他指标对 PBC 所致肝硬化的 ROC 曲线

4. 讨论

PBC 患者往往没有明显的临床表现，随着疾病进展可发展为肝纤维化，最终发展为肝硬化，是导致肝硬化的原因之一[1]。因肝活检具有创伤性，不利于对肝脏组织学进展进行动态监测，临床常用血清标志物及其衍生的无创模型来进行替代评估。Col-IV 是较早用于评价肝纤维化进展的指标之一，APRI 及 FIB-4 是基于血清学指标创建的无创诊断模型。这些指标的应用为肝纤维化和肝硬化评估提供了重要依据，但有研究报道这些指标容易受到肝脏炎症及其他疾病的影响[5]，在应用中的敏感性及特异性表现并不一致[6] [7]。

CHI3L1 是糖苷水解酶家族的成员之一,可由多种细胞分泌产生,其编码基因 CHI3L1 基因在肝脏组织高度表达[2]。它可通过激活 TGF- β 1、MAPK、ERK 和 PI3K/AKT 等信号通路,参与血管生成、炎症反应、组织重塑和纤维化进展等多种病理过程[8][9]。CHI3L1 被认为是一种与肝脏密切相关的促纤维化因子,可能成为评估各种因素导致的肝纤维化及肝硬化进展的指标[10][11]。LI 等[12]研究结果显示,血清 CHI3L1 可以评估乙型肝炎 e 抗原阴性的慢性乙型肝炎(Chronic Hepatitis B, CHB)患者的肝纤维化进程;杨航等[13]研究结果表明,CHI3L1 在评估肝硬化失代偿事件的风险方面也有一定价值。亢倩等[14]报道 CHI3L1 可以作为慢性丙型肝炎纤维化治疗后转归监测的敏感指标。随着对 CHI3L1 的研究深入,越来越多的生物学功能及临床应用价值得到阐明。

本研究结果显示 PBC 患者血清 CHI3L1 水平升高,其中 PBC 所致肝硬化患者血清 CHI3L1 水平升高更明显,这可能与 PBC 患者组织学进展有关,PBC 患者初期出现肝内胆管上皮细胞变性和坏死,上皮细胞周围以单核细胞浸润为主,单核细胞不表达 CHI3L1,故 PBC 早期 CHI3L1 水平波动不大[15],随着疾病进展肉芽肿形成,巨噬细胞分化,成纤维细胞激活等因素导致进行性肝细胞损伤和纤维化,最终发展为肝硬化及肝功能衰竭[16],这一过程中有丰富的巨噬细胞、成纤维细胞、肝星状细胞等细胞激活和分化参与进来,从而导致 CHI3L1 分泌增多。Jiang Z 等[17]对乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)感染患者的研究结果显示,血清 CHI3L1 在 HBV 感染肝硬化患者中显著升高,这与我们的研究结果类似。Col-IV、APRI 及 FIB-4 是目前常用的评价肝纤维化及肝硬化进展的指标,本研究中 Spearman 相关性分析结果表明,血清 CHI3L1 与 Col-IV、APRI 及 FIB-4 呈正相关,与 FIB-4 的相关性最佳,表明 CHI3L1 水平与 PBC 的纤维化进展程度有关。这一结果与一项基于非酒精性脂肪肝(Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)患者的研究[11]相似,该报道中血清 CHI3L1 与 HA 及 FIB-4 等呈正相关。CHI3L1 在鉴别 PBC 肝硬化阶段和非肝硬化阶段时诊断效能较高,其 AUC 优于 Col-IV、APRI 和 FIB-4,提示血清 CHI3L1 可能是一个较好的鉴别 PBC 患者是否进展为肝硬化的指标。既往研究表明 CHI3L1 在慢性肝病中对重度肝纤维化及肝硬化具有较高的诊断性能[11][18],但研究对象多为病毒性肝病及脂肪肝肝病患者,本研究结果显示其在 PBC 所致肝硬化中同样具有较好的诊断价值。许多指标在疾病诊断中的敏感性、特异性等性能存在差异性,临床应用时常选择合适的指标进行联合检测以期能够提高诊断性能。本研究评估了 CHI3L1 联合 Col-IV、APRI 及 FIB-4 对 PBC 所致肝硬化的鉴别能力,联合检测可以提升诊断效能,其中 CHI3L + Col-IV + APRI 及 CHI3L + Col-IV + FIB-4 三项联合模型的 AUC 最大,其诊断效能比 CHI3L1 单指标诊断时显著升高。这与李洪等[18]报道的结果相似,该研究以血清 CHI3L1 联合 FIB-4 及 Col-IV 对慢性肝病肝硬化阶段进行检测时,联合模型诊断效能高于 CHI3L1 独立诊断时,差异有统计学意义。因此,联合检测对 PBC 所致肝硬化的鉴别具有潜在的应用价值。

综上所述,血清 CHI3L1 水平在 PBC 患者中升高,肝硬化患者升高更明显,该指标可能是评估 PBC 进展为肝硬化的新标志物,联合检测对 PBC 所致肝硬化具有潜在的诊断价值。这将为 PBC 的诊疗提供新手段。但是,本研究因为没有 PBC 患者的组织病理学检查,未能评价 CHI3L1 在患者纤维化分期中的价值,且初诊病例较少,未能对治疗前后的 CHI3L1 水平进行比较,未对 CHI3L1 在 PBC 中的作用机制进行探讨,我们将在后续研究中进一步完善。

项目基金

国家自然科学基金资助项目(编号:81971997)。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会. 原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021) [J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(3): 264-275.

- [2] Zhao, T., Su, Z., Li, Y., Zhang, X. and You, Q. (2020) Chitinase-3 Like-Protein-1 Function and Its Role in Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 201. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00303-7>
- [3] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(11): 846-865.
- [4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版) [J]. 传染病信息, 2023, 36(1): 1-17.
- [5] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(7): 494-504.
- [6] Park, D.W., Lee, Y.J., Chang, W., Park, J.H., Lee, K.H., Kim, Y.H., *et al.* (2019) Diagnostic Performance of a Point Shear Wave Elastography (PSWE) for Hepatic Fibrosis in Patients with Autoimmune Liver Disease. *PLOS ONE*, **14**, e0212771. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212771>
- [7] Yuan, X., Duan, S., Cao, J., Gao, N., Xu, J. and Zhang, L. (2019) Noninvasive Inflammatory Markers for Assessing Liver Fibrosis Stage in Autoimmune Hepatitis Patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **31**, 1467-1474. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001437>
- [8] Francescone, R.A., Scully, S., Faibish, M., Taylor, S.L., Oh, D., Moral, L., *et al.* (2011) Role of YKL-40 in the Angiogenesis, Radioresistance, and Progression of Glioblastoma. *Journal of Biological Chemistry*, **286**, 15332-15343. <https://doi.org/10.1074/jbc.m110.212514>
- [9] He, C.H., Lee, C.G., Ma, B., Kamle, S., Choi, A.M.K. and Elias, J.A. (2020) N-Glycosylation Regulates Chitinase 3-Like-1 and IL-13 Ligand Binding to IL-13 Receptor $\alpha 2$. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **63**, 386-395. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2019-0446oc>
- [10] Nishimura, N., De Battista, D., McGivern, D.R., Engle, R.E., Tice, A., Fares-Gusmao, R., *et al.* (2021) Chitinase 3-Like 1 Is a Profibrogenic Factor Overexpressed in the Aging Liver and in Patients with Liver Cirrhosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **118**, e2019633118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2019633118>
- [11] Kumagai, E., Mano, Y., Yoshio, S., Shoji, H., Sugiyama, M., Korenaga, M., *et al.* (2016) Serum YKL-40 as a Marker of Liver Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 35282. <https://doi.org/10.1038/srep35282>
- [12] Li, Y., Li, C., Zhang, L., *et al.* (2022) Serum CHI3L1 as a Diagnostic Marker and Risk Factor for Liver Fibrosis in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *American Journal of Translational Research*, **14**, 4090-4096.
- [13] 杨航, 赵黎莉, 韩萍, 等. 血清壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)对肝硬化患者发生失代偿事件风险的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(7): 1578-1585.
- [14] 亢倩, 刘建湘, 谭宁, 等. 新型肝纤维化标志物评估慢性丙型肝炎患者肝硬化的诊断价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(1): 56-64.
- [15] Rehli, M., Niller, H., Ammon, C., Langmann, S., Schwarzfischer, L., Andreesen, R., *et al.* (2003) Transcriptional Regulation of CHI3L1, a Marker Gene for Late Stages of Macrophage Differentiation. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 44058-44067. <https://doi.org/10.1074/jbc.m306792200>
- [16] Tanaka, A. (2021) Current Understanding of Primary Biliary Cholangitis. *Clinical and Molecular Hepatology*, **27**, 1-21. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0028>
- [17] Jiang, Z., Wang, S., Jin, J., Ying, S., Chen, Z., Zhu, D., *et al.* (2020) The Clinical Significance of Serum Chitinase 3-Like 1 in Hepatitis B-Related Chronic Liver Diseases. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **34**, e23200. <https://doi.org/10.1002/jcla.23200>
- [18] 李洪, 严桐, 朱珍, 等. 血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 在慢性肝病显著纤维化和肝硬化中的诊断价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(5): 337-341.