·肝纤维化及肝硬化·

DOI：10.12449/JCH240911

血清外纺锤体极样蛋白1(ESPL1)在HBV相关肝纤维化进程中的诊断价值

黄　龙，梁红倩，任澳丽，苏明华，胡伯斌，黎清梅，苏土梅，殷倩冰，冯彦菲，江建宁

广西医科大学第一附属医院感染性疾病科，教育部区域性高发肿瘤早期防治研究重点实验室，南宁 530021

通信作者：江建宁，jjianning@163.com（ORCID：0000-0001-8961-417X）

摘要：目的　探讨外纺锤体极样蛋白1(ESPL1)检测对HBV相关肝纤维化进程的临床诊断价值。**方法**　选取2017年6月—2023年8月广西医科大学第一附属医院收治的HBV感染者228例，采用瞬时弹性成像系统FibroScan检测患者的肝硬度值(LSM)，并根据LSM值分为无肝纤维化组(n=80)、轻度肝纤维化组(n=83)、进展期肝纤维化组(n=30)和肝硬化组(n=35)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组血清中的ESPL1水平。采用Kruskal-Wallis H检验比较4组患者血清ESPL1水平的差异；Spearman相关性分析方法比较ESPL1与LSM值的相关性；运用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清ESPL1对不同肝纤维化进程的预测价值。**结果**　肝硬化组血清ESPL1水平高于无肝纤维化组、轻度肝纤维化组(P值均<0.05)，进展期肝纤维化组、轻度肝纤维化组血清ESPL1水平高于无肝纤维化组(P值均<0.05)。相关性分析显示：不同肝纤维化程度HBV感染者血清ESPL1与LSM值呈正相关(r=0.515，P<0.001)；血清ESPL1预测肝硬化和进展期肝纤维化的曲线下面积分别为0.809和0.638，敏感度分别为87.5%和100%，特异度分别为59.7%和31.3%。**结论**　血清ESPL1与HBV相关肝纤维化存在一定的相关性，血清ESPL水平越高可能提示肝纤维化程度越高；血清ESPL1可望成为辅助诊断肝硬化的血清标志物之一和动态监测HBV感染者肝纤维化进程的重要临床方法。

关键词：乙型肝炎病毒；肝纤维化；外纺锤体极样蛋白1

基金项目：国家自然科学基金(81960115，82260124，82160123)；区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室自主研究项目(GKE-ZZ202107)；广西区域性高发肿瘤早期防治研究重点实验室自主研究项目(GKE-ZZ202218)

Diagnostic value of serum extra-spindle pole-like protein 1 in the progression of hepatitis B virus-related liver fibrosis

HUANG Long, LIANG Hongqian, REN Aoli, SU Minghua, HU Bobin, LI Qingmei, SU Tumei, YIN Qianbing, FENG Yanfei, JIANG Jianning. (*Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Key Laboratory of High-Incidence-Tumor Prevention and Treatment, Ministry of Education, Nanning 530021, China*)

Corresponding author: JIANG Jianning, jjianning@163.com (*ORCID: 0000-0001-8961-417X*)

Abstract: Objective　To investigate the clinical diagnostic value of extra-spindle pole-like protein 1 (ESPL1) in the progression of hepatitis B virus (HBV)-related liver fibrosis. **Methods**　A total of 228 patients with HBV infection who were admitted to The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from June 2017 to August 2023 were enrolled. The transient elastography system FibroScan was used to determine liver stiffness measurement (LSM) for all patients, and according to the LSM value, they were divided into non-liver fibrosis group with 80 patients, mild liver fibrosis group with 83 patients, advanced liver fibrosis group with 30 patients, and liver cirrhosis group with 35 patients. ELISA was used to measure the serum level of ESPL1. The Kruskal-Wallis H test was used for comparison of the serum level of ESPL1 between the four groups; the Spearman correlation analysis was used to investigate the correlation between ESPL1 and LSM; the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of serum ESPL1 in predicting the progression of liver fibrosis. **Results**　The liver cirrhosis group had a significantly higher serum level of ESPL1 than the non-liver fibrosis group and the mild liver fibrosis group (both P<0.05), and the advanced

liver fibrosis group and the mild liver fibrosis group had a significantly higher serum level of ESPL1 than the non-liver fibrosis group (both $P<0.05$). The correlation analysis showed that there was a positive correlation between serum ESPL1 and LSM in the patients with HBV infection and varying degrees of liver fibrosis ($r=0.515$, $P<0.001$). Serum ESPL1 had an area under the ROC curve (AUC) of 0.809 in predicting liver cirrhosis and an AUC of 0.638 in predicting advanced liver fibrosis, with a sensitivity of 87.5% and 100%, respectively, and a specificity of 59.7% and 31.3%, respectively. **Conclusion** There is a certain correlation between serum ESPL1 and HBV-related liver fibrosis, and higher serum ESPL1 may indicate a higher degree of liver fibrosis. Serum ESPL1 is expected to become one of the serum markers for assisting in the diagnosis of liver cirrhosis and an important clinical method for dynamically monitoring the progression of liver fibrosis in patients with HBV infection.

Key words: Hepatitis B virus; Hepatic Fibrosis; Extra Spindle Pole-like Protein 1

Research funding: National Natural Science Foundation of China (81960115, 82260124, 82160123); Key Laboratory of High-Incidence-Tumor Prevention and Treatment (Guangxi Medical University), Ministry of Education (GKE-ZZ202107); Guangxi Key Laboratory of Early Prevention and Treatment for Regional High Frequency Tumor (GKE-ZZ202218)

非肝硬化HBV感染者的肝癌年发生率为0.2%～1.0%，而肝硬化患者肝癌年发生率为3%～6%[1-3]。因此，定期监测慢性乙型肝炎（CHB）患者肝纤维化程度对于预防肝癌具有重要意义。目前，诊断肝纤维化的“金标准”是肝活组织病理学检查[4]。但是，由于该检查属于创伤性检查，并且重复性低，导致其无法实现普遍使用。瞬时弹性成像系统FibroScan是一种较新的无创性肝纤维化诊断技术，能够比较准确地识别进展期肝纤维化和早期肝硬化，然而，其检测结果受肥胖、腹水、炎症、肝外胆汁淤积等因素影响较大[5]。目前已有研究[6-8]表明肝硬度测定值（LSM）联合单种或多种血清学指标在一定程度上能提高肝纤维化和肝硬化的诊断效能。外纺锤体极样蛋白1（extra spindle poles-like protein 1，ESPL1）可编码表达Separase，又称分离酶，主要在有丝分裂后期发挥催化粘连蛋白分解的作用，从而使姐妹染色单体分离，ESPL1的异常表达或变异将会影响正常细胞周期[9]。本课题组前期研究[10]发现ESPL1的异常表达或变异与HBV相关肝癌的发生发展紧密相关。然而，ESPL1与肝纤维化、肝硬化相关的文献较少，而肝纤维化、肝硬化与肝癌密切相关，早期发现肝硬化并及时干预对预防肝癌有重要意义，因此本研究旨在探讨血清ESPL1检测对于HBV相关肝纤维化进程的临床诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组 选取2017年6月—2023年8月在广西医科大学第一附属医院诊治并属于本课题组慢性HBV感染长期抗病毒治疗队列的患者228例。CHB的诊断标准参考《慢性乙型肝炎防治指南（2022年版）》[11]，分组标准参考《瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识（2018年更新版）》[5]。患者初次就诊时，征求患者知情同意并为其建立电子档案，完善基线相关信息。

研究对象均为慢性HBV感染者，根据入组标准要求分为：无肝纤维化组、轻度肝纤维化组、进展期肝纤维化组和肝硬化组。（1）无肝纤维化组：①血清HBsAg阳性；②FibroScan测定LSM值<6 kPa。（2）轻度肝纤维化组：①血清HBsAg阳性；②FibroScan测定LSM值6～9 kPa。（3）进展期肝纤维化组：①血清HBsAg阳性；②FibroScan测定LSM值9～12 kPa。（4）肝硬化组：①血清HBsAg阳性；②FibroScan测定LSM值≥12 kPa。

排除标准：（1）合并丙型肝炎、丁型肝炎、艾滋病等其他传染性疾病以及其他恶性肿瘤；（2）合并药物性肝病、酒精性肝病、自身免疫性肝病等其他肝病；（3）ALT、AST≥2倍正常值上限，TBil≥51.2 μmol/L者；（4）FibroScan测定CAP值>290 dB/m，即重度肝脂肪变性；（5）接受抗纤维化药物治疗。

1.2 指标检测 采用购自法国Echosens公司的瞬时弹性扫描仪检测患者肝硬度：结果以LSM表示，单位为kPa。患者在行FibroScan检查当天抽取空腹静脉血3～5 mL，采用美国雅培全自动生化免疫分析流水线系统及其配套试剂电化学发光法检测ALT、AST、TBil等。同时留取患者外周静脉血5 mL，室温下3 000 r/min，离心15 min，取上层血清，使用人ESPL1酶联免疫分析试剂盒（中国上海江莱生物技术有限公司）进行酶联免疫吸附试验（ELISA），检测患者血清ESPL1。

1.3 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析，正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示；计量资料及计数资料组间比较均采用Kruskal-Wallis H检验；采用Spearman相关性分析方法比较ESPL1与LSM值的相关性。应用

受试者工作特征(ROC)曲线评价血清ESPL1对肝硬化发生的预测价值，并计算曲线下面积(AUC)。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入228例患者，其中男165例，女63例，年龄(47±10)岁，其中，无肝纤维化患者占35.09%，轻度肝纤维化患者占36.40%，进展期肝纤维化患者占13.16%，肝硬化患者占15.35%。各组间年龄、性别、TBil、ALT差异均存在统计学意义(P值均<0.05)。两两比较结果显示：无肝纤维化组与轻度肝纤维化组、进展期肝纤维化组之间男性占比差异有统计学意义(P值均<0.05)；肝硬化组年龄高于无肝纤维化组、轻度肝纤维化组(P值均<0.05)；肝硬化组TBil水平高于无肝纤维化组($P<0.05$)；轻度肝纤维化组、进展期肝纤维化组、肝硬化组ALT水平均高于无肝纤维化组(P值均<0.05)。余各组间指标两两比较差异均无统计学意义(P值均>0.05)(表1)。

2.2 各组患者血清ESPL1水平比较 肝硬化组血清ESPL1水平均高于无肝纤维化组、轻度肝纤维化组(P值均<0.001)；进展期肝纤维化组血清ESPL1水平高于无肝纤维化组($P=0.000\ 1$)；轻度肝纤维化组血清ESPL1水平高于无肝纤维化组($P=0.012\ 2$)(图1)。

2.3 血清ESPL1与LSM值的相关性分析 对所纳入228例HBV感染患者进行的相关性分析结果显示：ESPL1与LSM值呈显著正相关($r=0.515\ 1$，$P<0.000\ 1$)(图2)。

2.4 血清ESPL1预测不同肝纤维化进程的效能

2.4.1 ROC曲线分析血清ESPL1预测肝硬化的效能 ESPL1诊断肝硬化的AUC为0.809($P<0.05$)，截断值为232.5 ng/L，敏感度和特异度分别为87.5%和59.7%，阳性预测值为26.17%，阴性预测值为96.70%(图3)。

2.4.2 ROC曲线分析血清ESPL1预测进展期肝纤维化的效能 ESPL1诊断进展期肝纤维化的AUC为0.638($P<0.05$)，截断值为184.5 ng/L，敏感度和特异度分别为100.0%和31.3%(图4)。

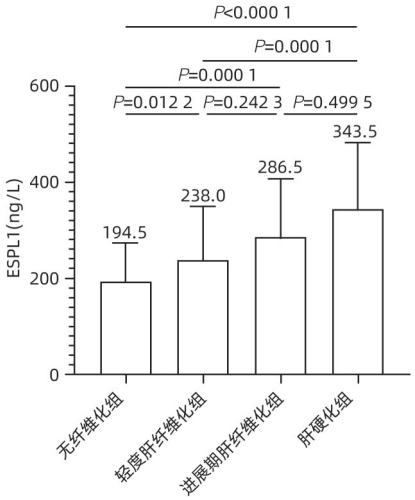

图1 各组患者血清中ESPL1水平

Figure 1 Serum ESPL1 levels of patients in each group

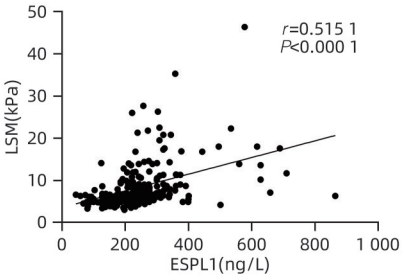

图2 CHB患者血清ESPL1与LSM值相关性散点图

Figure 2 Scatter diagram of correlation between serum ESPL1 and LSM values in CHB patients

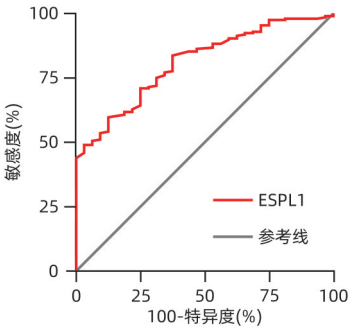

图3 ESPL1诊断肝硬化效能的ROC曲线

Figure 3 Receiver operating characteristic curve of ESPL1 diagnostic efficacy for liver cirrhosis

表1 患者一般资料表

Table 1 General information table of patients

项目	无肝纤维化组(n=80)	轻度肝纤维化组(n=83)	进展期肝纤维化组(n=30)	肝硬化组(n=35)	χ^2值	P值
年龄(岁)	45±10	46±11[1)]	49±8	53±10[2)]	17.729	<0.05
男[例(%)]	46(57.5)	69(83.1)[2)]	25(83.3)[2)]	25(71.4)	15.405	<0.05
TBil(μmol/L)	14.7±5.8	17.1±7.4	17.2±9.3	23.3±15.2[2)]	11.556	<0.05
ALT(U/L)	19.8±7.0	23.9±8.7[2)]	25.6±8.0[2)]	25.1±8.1[2)]	20.057	<0.05

注：与肝硬化组比较，1)$P<0.05$；与无肝纤维化组比较，2)$P<0.05$。

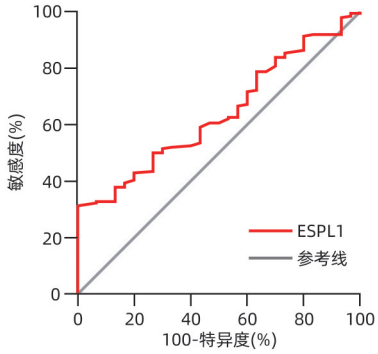

图4　ESPL1诊断进展期肝纤维化效能的ROC曲线
Figure 4　Receiver operating characteristic curve of ESPL1 diagnostic efficacy for advanced liver fibrosis

2.4.3　ROC曲线分析血清ESPL1预测轻度肝纤维化的效能　ESPL1诊断轻度肝纤维化的AUC为0.490，无统计学意义（P>0.05）（图5）。

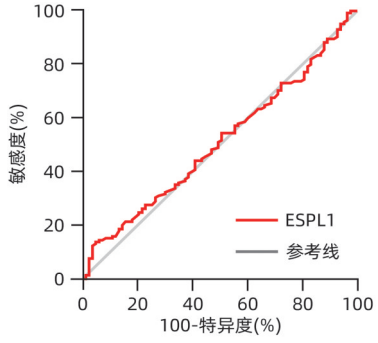

图5　ESPL1诊断轻度肝纤维化效能的ROC曲线
Figure 5　Receiver operating characteristic curve of ESPL1 diagnostic efficacy for mild liver fibrosis

3　讨论

肝纤维化程度是各种肝病严重程度及预后的重要预测指标，越来越多的研究发现肝硬化与肝癌关系密切，肝硬化-肝癌的演化过程可能与HBV基因组整合，宿主免疫反应引起的长期肝脏炎症，表观遗传机制，HBV编码蛋白的作用等有关[12]。因此，动态检测CHB患者的肝纤维化进程，不仅为及时启动抗病毒治疗和判断疗效提供重要依据，同时对延缓肝硬化、预警肝癌具有重要意义。

目前临床常用的肝纤维化血清学指标有血清肝纤四项：血清透明质酸（HA）、Ⅳ型胶原（Ⅳ-C）、层粘连蛋白（LN）、Ⅲ型前胶原（PC-Ⅲ），但这些指标缺乏统一的临床诊断界值[11]，APRI、FIB-4等是目前具有临床应用价值的肝纤维化血清学诊断模型，但是，这些模型对抗病毒治疗后患者以及轻度肝纤维化和进展期肝纤维化患者的肝纤维化的预测价值欠佳[4]，因此需要联合多项指标检测来提高肝纤维化和肝硬化的诊断效能。

FibroScan是目前无创检测肝纤维化程度准确度最高的方法之一，已有研究[13-14]表明FibroScan可以评估肝硬化的严重程度和并发症发生的风险，并且其测量的LSM值可以作为病毒性肝炎相关肝癌进展的预测指标。ESPL1通常在正常细胞周期进程中起着重要作用，其表达产物分离酶的失调与癌症有关[15-20]。本团队前期研究[10,21-22]发现血清ESPL1随着肝炎-肝硬化-肝癌进展而升高，可作为HBV相关肝癌患者的生物标志物。ESPL1导致肝癌和肝硬化的可能机制是其异常表达或变异影响正常细胞周期，形成异倍体；ESPL1表达增多，异倍体也会不断累积，导致肝硬化，最终进展为肝癌，可能存在量变到质变的过程[21]。本研究以FibroScan为标准，进一步探讨不同肝纤维化进程中血清ESPL1水平的差异，结果显示肝硬化组血清ESPL1水平高于无肝纤维化组（P<0.05）、轻度肝纤维化组（P<0.05），进展期肝纤维化组高于无肝纤维化组（P<0.05）；而且经相关性分析发现所纳入不同肝纤维化程度的HBV感染者血清ESPL1与LSM值呈正相关（r=0.515 1），提示ESPL1水平随着LSM值升高而升高，血清ESPL1水平具有随着肝纤维化进展而升高的趋势。本研究结合LSM值和影像学检查，探讨血清ESPL1对肝硬化的诊断价值，结果发现ESPL1诊断肝硬化的截断值为232.5 ng/L，AUC为0.809，具有较高的预测价值，同时具有较高的敏感度（87.5%）；ESPL1诊断进展期肝纤维化的AUC为0.638，截断值为184.5 ng/L，也具有较高的敏感度（100%）。以上结果表明，血清ESPL1对于判断肝纤维化进展和诊断肝硬化具有潜在应用价值。

综上所述，血清ESPL1可以较好反映肝纤维化进展程度，有望成为辅助诊断肝硬化的血清标志物之一，并有望作为动态监测CHB患者肝纤维化进程的重要临床方法。今后，将扩大样本量并结合肝穿刺活检结果进一步探讨和验证ESPL1在肝纤维化中作用的具体机制。

伦理学声明：本研究方案于2022年2月10日经由广西医科大学第一附属医院医学伦理委员会审批，批号：2022-KT-国基-142。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：黄龙参与设计，实施研究，采集数据，统计分析，文章撰写；苏明华、胡伯斌给予指导和支持；梁红倩、任澳丽、黎清梅、苏土梅、殷倩冰、冯彦菲负责患者随访，数据采集及分析；江建宁负责研究设计，数据分析，审阅和修改文章。

参考文献:

[1] FATTOVICH G, BORTOLOTTI F, DONATO F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors[J]. J Hepatol, 2008, 48(2): 335-352. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.11.011.

[2] CHEN YC, CHU CM, LIAW YF. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2010, 51(2): 435-444. DOI: 10.1002/hep.23348.

[3] DUBERG AS, LYBECK C, FÄLT A, et al. Chronic hepatitis B virus infection and the risk of hepatocellular carcinoma by age and country of origin in people living in Sweden: A national register study[J]. Hepatol Commun, 2022, 6(9): 2418-2430. DOI: 10.1002/hep4.1974.

[4] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Consensus on the diagnosis and therapy of hepatic fibrosis(2019)[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(10): 2163-2172. DOI: 10.3969/j. issn.1001-5256.2019.10.007.
中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(10): 2163-2172. DOI: 10.3969/j. issn.1001-5256.2019.10.007.

[5] Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Consensus on clinical application of transient elastography detecting liver fibrosis: A 2018 update[J]. Chin J Hepatol, 2019, 27(3): 182-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.004.
中国肝炎防治基金会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会, 等. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018年更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(3): 182-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.004.

[6] AGBIM U, ASRANI SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: An update on serum and elastography markers[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 13(4): 361-374. DOI: 10.1080/17474124.2019.1579641.

[7] NEWSOME PN, SASSO M, DEEKS JJ, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: A prospective derivation and global validation study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(4): 362-373. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30383-8.

[8] ZHANG X, ZHU GJ, YE XH, et al. Clinical value of GPR parameter model combined with Fibroscan for evaluating the stage of liver fibrosis in patientes with chronic hepatitis B[J]. Chin Hepatol, 2022, 27(8): 877-880. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2022.08.010.
张鑫, 朱桂娟, 叶晓航, 等. GPR参数模型联合Fibroscan对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断效能[J]. 肝脏, 2022, 27(8): 877-880. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2022.08.010.

[9] BACAC M, FUSCO C, PLANCHE A, et al. Securin and separase modulate membrane traffic by affecting endosomal acidification[J]. Traffic, 2011, 12(5): 615-626. DOI: 10.1111/j.1600-0854.2011.01169.x.

[10] WANG RM, ZANG WW, HU BB, et al. Serum ESPL1 can be used as a biomarker for patients with hepatitis B virus-related liver cancer: A Chinese case-control study[J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19: 1533033820980785. DOI: 10.1177/1533033820980785.

[11] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (2022 version)[J]. Chin J Infect Dis, 2023, 41(1): 3-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230220-00050.
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(2022年版)[J]. 中华传染病杂志, 2023, 41(1): 3-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230220-00050.

[12] 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]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1358. DOI: 10.3390/ijms20061358.

[13] LAMPROYE A, BELAICHE J, DELWAIDE J. Le FibroScan: une nouvelle méthode d'évaluation non invasive de la fibrose hépatique [The FibroScan: a new non invasive method of liver fibrosis evaluation][J]. Rev Med Liege, 2007, 62 Spec No: 68-72.

[14] AKIMA T, TAMANO M, HIRAISHI H. Liver stiffness measured by transient elastography is a predictor of hepatocellular carcinoma development in viral hepatitis[J]. Hepatol Res, 2011, 41(10): 965-970. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00846.x.

[15] JEONG PY, KUMAR A, JOSHI PM, et al. Intertwined functions of separase and caspase in cell division and programmed cell death [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 6159. DOI: 10.1038/s41598-020-63081-w.

[16] SINGLETON MR, UHLMANN F. Separase-securin complex: A cunning way to control chromosome segregation[J]. Nat Struct Mol Biol, 2017, 24(4): 337-339. DOI: 10.1038/nsmb.3393.

[17] WIRTH KG, WUTZ G, KUDO NR, et al. Separase: A universal trigger for sister chromatid disjunction but not chromosome cycle progression [J]. J Cell Biol, 2006, 172(6): 847-860. DOI: 10.1083/jcb.200506119.

[18] RUPPENTHAL S, KLEINER H, NOLTE F, et al. Increased separase activity and occurrence of centrosome aberrations concur with transformation of MDS[J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0191734. DOI: 10.1371/journal.pone.0191734.

[19] MUKHERJEE M, GE GQ, ZHANG NG, et al. Separase loss of function cooperates with the loss of p53 in the initiation and progression of T- and B-cell lymphoma, leukemia and aneuploidy in mice[J]. PLoS One, 2011, 6(7): e22167. DOI: 10.1371/journal.pone.0022167.

[20] JUNG KS, KIM SU, AHN SH, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan)[J]. Hepatology, 2011, 53(3): 885-894. DOI: 10.1002/hep.24121.

[21] HU BB, WANG RM, LIANG HK, et al. Expression of ESPL1 gene in hepatocellular carcinoma tissue and its role in the prognosis assessment[J]. Chin Hepatol, 2023, 28(3): 285-289. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2023.03.008.
胡伯斌, 王荣明, 梁蘅恺, 等. ESPL1基因在肝细胞癌组织中的表达及其在预后评估中的作用[J]. 肝脏, 2023, 28(3): 285-289. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2023.03.008.

[22] DENG DL. Objective to evaluate the value of peripheral blood in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and prediction of recurrence [D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2021.
邓德丽. 评估血清ESPL1对HBV相关肝细胞癌的诊断及预测复发的价值[D]. 南宁: 广西医科大学, 2021.

收稿日期: 2023-11-26;**录用日期:** 2024-02-06

本文编辑: 刘晓红

引证本文: HUANG L, LIANG HQ, REN AL, et al. Diagnostic value of serum extra-spindle pole-like protein 1 in the progression of hepatitis B virus-related liver fibrosis[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1785-1789.
黄龙, 梁红倩, 任澳丽, 等. 血清外纺锤体极样蛋白1(ESPL1)在HBV相关肝纤维化进程中的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1785-1789.