

· 论 著 ·

# 血清铁调素评估慢性乙肝患者肝组织炎症活动度研究

胡银飞<sup>1,2</sup>, 何韬<sup>2</sup>, 费云霞<sup>2</sup>, 张祥波<sup>2</sup>, 王洁<sup>2</sup>, 龚玲<sup>2</sup>, 潘孝本<sup>2,3</sup>, 陈公英<sup>2,3</sup>

1. 浙江中医药大学第四临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 杭州师范大学附属医院, 浙江 杭州 310015;

3. 杭州师范大学, 浙江 杭州 311121

**摘要:** **目的** 探讨血清铁调素 (Hepc) 与慢性乙型病毒性肝炎 (CHB) 患者肝组织炎症活动度情况, 为 CHB 患者肝组织炎症活动度评估提供依据。 **方法** 选择杭州师范大学附属医院收治的 79 例 CHB 患者为实验组, 随机选择 40 名健康体检者为对照组。通过医院病历系统收集研究对象的基本信息、肝脏和铁代谢相关指标检测资料; 采用酶联免疫吸附试验检测 Hepc。实验组行超声引导下肝组织穿刺活检, 根据炎症活动度和纤维化等级诊断为轻度和中重度 CHB。比较实验组与对照组、轻度与中重度 CHB 组的 Hepc 水平。采用受试者工作特征曲线分析 Hepc 评估 CHB 患者肝组织炎症活动度的意义。 **结果** 实验组 79 例, 男性 54 例, 占 68.35%; 年龄为 (39.06±10.67) 岁。对照组 40 人, 男性 24 人, 占 60.00%; 年龄为 (42.43±11.44) 岁。实验组 Hepc 水平为 (11.70±5.64) μg/L, 低于对照组的 (17.82±3.63) μg/L ( $P < 0.05$ )。轻度 CHB 54 例, 占 68.35%; 中重度 CHB 25 例, 占 31.65%。中重度 CHB 组 Hepc 水平为 (6.92±2.21) μg/L, 低于轻度 CHB 组的 (13.95±5.36) μg/L ( $P < 0.05$ )。Hepc 评估中重度 CHB 的 AUC 值为 0.903 ( $P < 0.05$ ), 最佳截断值为 10.365 μg/L, 灵敏度为 100.0%, 特异度为 72.2%。 **结论** 血清铁调素水平可用于 CHB 患者肝组织炎症活动度评估。

**关键词:** 慢性乙型病毒性肝炎; 铁代谢紊乱; 铁调素; 炎症活动度

中图分类号: R512.6 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087 (2022) 03-0240-05

## Significance of serum hepcidin in assessment of liver inflammation activity among patients with chronic hepatitis B

HU Yinfei<sup>1,2</sup>, HE Tao<sup>2</sup>, FEI Yunxia<sup>2</sup>, ZHANG Xiangbo<sup>2</sup>, WANG Jie<sup>2</sup>, GONG Ling<sup>2</sup>, PAN Xiaoben<sup>2,3</sup>, CHEN Gongying<sup>2,3</sup>

1. The Fourth Clinical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China;

2. Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou, Zhejiang 310015, China;

3. Hangzhou Normal University, Hangzhou, Zhejiang 311121, China

**Abstract: Objective** To investigate the value of serum hepcidin in assessment of liver inflammation activity among patients with chronic hepatitis B (CHB), so as to provide insights into the assessment of liver inflammation activity among CHB patients. **Methods** A total of 79 CHB patients who were admitted to the Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University were selected as the experimental group, while 40 healthy volunteers were randomly sampled as controls. Subjects' demographic data, liver function tests and iron metabolism parameters were collected from medical records, and serum hepcidin was measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). In addition, ultrasound-guided liver biopsy was performed in CHB patients, and mild and moderate-to-severe CHB were classified according to liver inflammation activity and degree of liver fibrosis. Serum hepcidin levels were compared between the experimental and control groups and between patients with mild and moderate-to-severe CHB. The value of serum hepcidin in assessment of liver inflammation activity was examined among CHB patients using the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** Subjects in the experimental group included 54 men (68.35%) and had a mean age of (39.06±10.67) years, while the controls included 24 men (60.00%) and had a mean age of (42.43±11.44) years. Lower hepci-

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.03.005

基金项目: 国家自然科学基金 (82070610)

作者简介: 胡银飞, 硕士在读, 主要从事感染性疾病诊疗工作

通信作者: 陈公英, E-mail: Liuxingli0329@163.com

hepcidin levels were measured in the experimental group than in the control group [(11.70±5.64) vs. (17.82±3.63)  $\mu\text{g/L}$ ;  $P < 0.05$ ]. There were 54 patients with mild CHB (68.35%) and 25 cases with moderate-to-severe CHB (31.65%), and lower hepcidin levels were detected in patients with moderate-to-severe CHB than in those with mild CHB [(6.92±2.21) vs. (13.95±5.36)  $\mu\text{g/L}$ ;  $P < 0.05$ ]. The area under the ROC curve, optimal cut-off, sensitivity and specificity of serum hepcidin were 0.903 ( $P < 0.05$ ), 10.365  $\mu\text{g/L}$ , 100.0% and 72.2% for assessment of moderate-to-severe CHB, respectively. **Conclusion** Serum hepcidin is feasible to evaluate the liver inflammatory activity among patients with CHB.

**Keywords:** chronic hepatitis B; iron metabolism disorder; hepcidin; inflammation activity

慢性乙型病毒性肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染引起<sup>[1]</sup>, 部分 CHB 患者会发展为肝硬化甚至肝癌。肝组织病理学检查是评估肝脏炎症程度的金标准, 但因存在有创性、无法重复性、抽样误差和观察者差异等缺点<sup>[2-3]</sup>, 限制了其在临床上的应用。

研究发现, 肝脏在铁循环中发挥重要作用<sup>[4]</sup>, 过多的铁沉积可诱发肝细胞坏死、炎症和纤维化, 甚至引发恶性肿瘤<sup>[5]</sup>。铁代谢指标可能是肝病结局的适当预测因素, 血清铁 (serum iron, SI)、铁蛋白 (serum ferritin, SF) 和转铁蛋白 (transferrin, TF) 已被普遍用于肝纤维化诊断<sup>[6]</sup>。铁调素 (hepcidin, Hpc) 是由肝脏合成并分泌的负性调节因子, 是控制全身铁稳态的主要因素<sup>[7]</sup>, 但 Hpc 与 HBV 相关肝病之间的关系尚未明确。本研究以肝组织病理学检查为金标准, 探讨 Hpc 在评估 CHB 患者肝组织炎症活动度中的意义。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 选择 2014 年 1 月—2021 年 1 月杭州师范大学附属医院收治的 79 例 CHB 患者为实验组, 随机选取 40 名健康体检者为对照组。纳入标准: 病历资料完整。排除标准: 合并其他肝脏疾病、其他病毒感染和恶性肿瘤; 患血液病、肾脏疾病、风湿性疾病、遗传性血色病; 妊娠或哺乳期女性; 近 6 个月输血或服用铁剂; 近 6 个月发生消化道出血。本研究通过杭州师范大学科学研究伦理委员会审查, 审批号: 2021 (E2) -KS-010。研究对象均知情同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 一般资料收集** 通过杭州师范大学附属医院病历系统收集: (1) 基本资料, 性别、年龄; (2) 肝脏炎症指标, 谷氨酸-丙酮酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转氨酶 (gamma-glutamyl transferase, GGT); (3) 肝脏合成功能指标, 白蛋白 (albumin, ALB); (4) 凝血功能指标, 凝血酶原时间 (pro-

thrombin time, PT); (5) 铁代谢指标, SI、SF、TF 和总铁结合力 (total iron binding capacity, TIBC)。

**1.2.2 实验室检测 Hpc** 采集研究对象清晨空腹静脉血 3~5 mL, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测 Hpc。酶标仪 (iMark, 编号 14813, BIO-RAD 公司); 人铁调素 ELISA 试剂盒 (武汉默沙克生物科技有限公司), 检测范围为 5~165  $\mu\text{g/L}$ 。

**1.2.3 诊断标准** 参照《慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版)》<sup>[8]</sup> 行超声引导下肝组织穿刺活检; 参照《肝脏诊断病理学》<sup>[9]</sup>, 根据肝脏炎症活动度和纤维化等级划分轻度和中重度 CHB。

**1.2.4 中重度 CHB 评估** 采用 Eta 系数分析中重度 CHB 与各指标的相关性, 范围为 0~1, 数值越大, 表示相关性越强。选取 Eta 系数较大的指标, 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 计算曲线下面积 (area under curve, AUC), 比较各指标的预测价值。AUC 值判断: 0.500~0.600 为失败; 0.600~0.700 为无价值; 0.700~0.800 为差; 0.800~0.900 为良好; >0.900 为优秀; 通过灵敏度和特异度计算约登指数, 约登指数最大值对应的点作为最佳诊断临界点。

**1.3 统计分析** 采用 SPSS 25.0 软件统计分析, 定量资料服从正态分布的采用均数±标准差 ( $\bar{x}\pm s$ ) 描述, 组间比较采用  $t$  检验; 不服从正态分布的采用中位数和四分位数间距 [ $M(Q_n)$ ] 描述, 组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。定性资料采用相对数描述, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。各检测指标与中重度 CHB 的相关性分析采用 Eta 系数。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 基本情况** 实验组 79 例, 其中男性 54 例, 占 68.35%; 女性 25 例, 占 31.65%; 年龄为 (39.06±10.67) 岁。对照组 40 人, 其中男性 24 人, 占 60.00%; 女性 16 人, 占 40.00%; 年龄为 (42.43±11.44) 岁。2 组研究对象的性别、年龄、ALB 和 TIBC 比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。实验

组 ALT、AST、ALP、GGT、PT、SI 和 SF 水平高于对照组 ( $P<0.05$ ), TF 和 Hcpc 水平低于对照组 ( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组研究对象基本情况和实验室检测结果比较

Table 1 Comparison of the basic information and laboratory test results between the two groups of respondents

| 项目 Item                     | 对照组             |         | 实验组                |         | $t/Z/\chi^2$ 值 | P 值    |
|-----------------------------|-----------------|---------|--------------------|---------|----------------|--------|
|                             | Control group   |         | Experimental group |         |                |        |
| 性别 Gender <sup>a</sup>      |                 |         |                    |         | 0.821          | 0.365  |
| 男 Male                      | 24              | (60.00) | 54                 | (68.35) |                |        |
| 女 Female                    | 16              | (40.00) | 25                 | (31.65) |                |        |
| 年龄/岁 Age/Year <sup>b</sup>  | 42.43±11.44     |         | 39.06±10.67        |         | 1.630          | 0.106  |
| ALT/ (U/L)                  | 19.00 (12.25)   |         | 50.50 (86.75)      |         | -6.597         | <0.001 |
| AST/ (U/L)                  | 20.00 (7.50)    |         | 39.50 (47.50)      |         | -6.690         | <0.001 |
| ALP/ (U/L)                  | 67.00 (21.00)   |         | 121.50 (50.75)     |         | -7.500         | <0.001 |
| GGT/ (U/L)                  | 19.00 (67.00)   |         | 32.00 (38.50)      |         | -3.428         | 0.001  |
| ALB/ (g/L) <sup>b</sup>     | 43.53±3.00      |         | 43.12±4.30         |         | 0.517          | 0.606  |
| PT/s                        | 10.70 (0.92)    |         | 11.50 (1.08)       |         | -4.947         | <0.001 |
| SI/ (μmol/L)                | 17.15 (7.93)    |         | 20.35 (14.45)      |         | -2.799         | 0.005  |
| SF/ (μg/L)                  | 114.67 (149.39) |         | 290.10 (373.35)    |         | -5.114         | <0.001 |
| TIBC/ (μmol/L) <sup>b</sup> | 53.99±6.15      |         | 51.18±9.29         |         | 1.658          | 0.100  |
| TF/ (g/L) <sup>b</sup>      | 2.40±0.30       |         | 2.18±0.75          |         | 2.187          | 0.031  |
| Hcpc/ (μg/L) <sup>b</sup>   | 17.82±3.63      |         | 11.70±5.64         |         | 7.178          | <0.001 |

注: a表示采用  $n$  (%) 描述, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; b表示采用  $\bar{x}\pm s$  描述, 组间比较采用  $t$  检验; 其他项采用  $M(Q_n)$  描述, 组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。Note: a, described with  $n$  (%), and compared by chi-square test; b, described with  $\bar{x}\pm s$ , and compared by  $t$  test; others, described by  $M(Q_n)$ , and compared by Mann-Whitney  $U$  test.

2.2 不同炎症等级 CHB 患者比较 79 例 CHB 患者中, 轻度 CHB 54 例, 占 68.35%; 中重度 CHB 25 例, 占 31.65%。中重度 CHB 组 ALB、TF、Hcpc 和 TIBC 水平低于轻度 CHB 组 ( $P<0.05$ ); ALT、AST、ALP、GGT、PT、SI 和 SF 水平高于轻度 CHB 组 ( $P<$

0.05)。见表 2。ALT、AST、GGT、ALB、PT、SF、Hcpc 与中重度 CHB 的相关性较强, Eta 系数分别为 0.468、0.407、0.567、0.422、0.409、0.520 和 0.584。2.3 Hcpc 评估中重度 CHB 的 ROC 曲线分析 ALT、AST、PT、SF 和 Hcpc 评估中重度 CHB 的 AUC 值分别为 0.676、0.729、0.786、0.720 和 0.903。Hcpc 最佳截断值为 10.365  $\mu\text{g/L}$ , 此时评估中重度 CHB 的灵敏度为 100.0%, 特异度为 72.2%。见表 3。

表 2 轻度和中重度 CHB 患者基本情况和实验室检测结果比较

Table 2 Comparison of basic information and laboratory test results between mild and moderate-to-severe CHB patients

| 项目 Item                     | 轻度              |         | 中重度 Moderate-to-severe |         | $t/Z/\chi^2$ 值 | P 值    |
|-----------------------------|-----------------|---------|------------------------|---------|----------------|--------|
|                             | Mild            |         |                        |         |                |        |
| 性别 Gender <sup>a</sup>      |                 |         |                        |         | 0.002          | 0.963  |
| 男 Male                      | 37              | (68.52) | 17                     | (68.00) |                |        |
| 女 Female                    | 17              | (31.48) | 8                      | (32.00) |                |        |
| 年龄/岁 Age/Year <sup>b</sup>  | 40.00 (15.00)   |         | 39.00 (23.00)          |         | -0.855         | 0.393  |
| ALT/ (U/L) <sup>b</sup>     | 49.00 (65.00)   |         | 100.00 (619.00)        |         | -2.504         | 0.012  |
| AST/ (U/L) <sup>b</sup>     | 34.00 (23.00)   |         | 63.00 (345.50)         |         | -3.258         | 0.001  |
| ALP/ (U/L) <sup>b</sup>     | 118.00 (45.00)  |         | 135.00 (45.00)         |         | -2.124         | 0.034  |
| GGT/ (U/L) <sup>b</sup>     | 26.00 (20.50)   |         | 92.00 (130.50)         |         | -4.930         | <0.001 |
| ALB/ (g/L)                  | 44.36±3.04      |         | 40.50±5.36             |         | 3.361          | 0.002  |
| PT/s <sup>b</sup>           | 11.40 (1.00)    |         | 12.10 (1.20)           |         | -4.079         | <0.001 |
| SI/ (μmol/L) <sup>b</sup>   | 17.60 (13.25)   |         | 28.00 (16.10)          |         | -2.857         | 0.004  |
| SF/ (μg/L) <sup>b</sup>     | 247.32 (308.06) |         | 465.10 (1774.76)       |         | -3.131         | 0.002  |
| TIBC/ (μmol/L) <sup>b</sup> | 52.00 (9.15)    |         | 45.30 (15.35)          |         | -2.261         | 0.024  |
| TF/ (g/L)                   | 2.34±0.63       |         | 1.85±0.88              |         | 2.542          | 0.015  |
| Hcpc/ (μg/L)                | 13.95±5.36      |         | 6.92±2.21              |         | 8.255          | <0.001 |

注: a表示采用  $n$  (%) 描述, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; b表示采用  $M(Q_n)$  描述, 组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验; 其他项采用  $\bar{x}\pm s$  描述, 组间比较采用  $t$  检验。Note: a, described with  $n$  (%), and compared by chi-square test; b, described by  $M(Q_n)$ , and compared by Mann-Whitney  $U$  test; others, described with  $\bar{x}\pm s$ , and compared by  $t$  test.

表 3 中重度 CHB 评估的 ROC 曲线分析

Table 3 ROC curve analysis of moderate-to-severe CHB assessment

| 项目 Item | 截断值 Cut-off             | 灵敏度 Sensitivity | 特异度 Specificity | AUC (95%CI)         | P 值    |
|---------|-------------------------|-----------------|-----------------|---------------------|--------|
| ALT     | 155.000 U/L             | 0.480           | 0.926           | 0.676 (0.534-0.817) | 0.012  |
| AST     | 52.500 U/L              | 0.600           | 0.852           | 0.729 (0.596-0.862) | 0.001  |
| PT      | 12.500 s                | 0.600           | 0.870           | 0.786 (0.680-0.893) | <0.001 |
| SF      | 693.340 $\mu\text{g/L}$ | 0.440           | 1.000           | 0.720 (0.592-0.848) | 0.002  |
| Hcpc    | 10.365 $\mu\text{g/L}$  | 1.000           | 0.722           | 0.903 (0.837-0.968) | <0.001 |

### 3 讨论

肝脏是合成 Hcp 和 TF 的重要器官,同时也是 SF 的重要储存器官,在铁稳态的维持过程中起重要作用,各类急、慢性肝病均可能会导致铁稳态失衡。本研究显示,实验组与对照组、轻度 CHB 与中重度 CHB 组比较,SI、SF、TF 和 Hcp 水平差异均有统计学意义,提示铁代谢指标可作为监测 HBV 相关慢性肝炎病情进展的潜在生物标志物。

慢性病毒性肝炎常伴有高铁血红蛋白血症<sup>[10]</sup>。MAO 等<sup>[11]</sup>研究发现,CHB 患者 SF 升高,与肝脏炎症状态下 SF 合成增加以及肝细胞受损破裂进一步释放 SF 增加有关。本研究结果显示,实验组 SF 水平高于对照组,中重度 CHB 组 SF 水平高于轻度 CHB 组,符合 SF 在机体炎症状态下升高的结论。

实验组与对照组 ALB 水平差异无统计学意义,可能与实验组内肝组织炎症活动度分布不均有关。与轻度 CHB 组相比,中重度 CHB 组 ALB、Hcp 水平下降,PT 水平升高,提示随肝组织炎症活动度进展,肝脏合成功能下降。

实验组 SF、ALT、AST、ALP 和 GGT 水平高于对照组,Hcp 水平低于对照组;中重度 CHB 组 SF、ALT、AST、ALP 和 GGT 水平高于轻度 CHB 组,Hcp 水平低于轻度组。既往研究显示,Hcp 和 SF 水平在 CHB 患者和健康对照组中呈正相关,在慢性丙型肝炎患者中呈负相关,在肝硬化患者中 Hcp 水平显著低于慢性肝炎患者<sup>[12-13]</sup>。在急性肝衰竭研究中,与健康受试者比较,急性肝衰竭患者 Hcp 水平降低<sup>[14]</sup>,且 Hcp 和肝损伤标记物之间呈强负相关<sup>[15]</sup>。提示在慢性 HBV 感染过程中,由于肝细胞炎症和纤维化导致 Hcp 水平下降<sup>[16]</sup>;而低 Hcp 水平可进一步加重铁超载,引起肝组织炎症、坏死和纤维化。

ROC 曲线分析结果显示,Hcp 评价中重度 CHB 的 AUC 值为 0.903,具有较好的预测价值,而 ALT、AST、PT 和 SF 的预测价值则较低(AUC 值均 < 0.800)。邓敏等<sup>[17]</sup>研究发现部分 HBV 患者存在免疫耐受,单纯依靠常用肝功能检测指标易误诊。Hcp 最佳截断值为 10.365  $\mu\text{g/L}$ ,特异度偏低,存在一定的误诊率,但灵敏度高,能在早期评估病情严重程度,干预疾病进展。因此,Hcp 水平下降对于 CHB 患者炎症活动度具有预测价值,Hcp 监测有助于评估 CHB 患者病情发展阶段。

### 参考文献

- [1] WANG J, DONG A L, LIU G, et al. Correlation of serum hepcidin levels with disease progression in hepatitis B virus-related disease assessed by nanopore film based assay [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6 (2016-10-03) [2022-01-09]. <https://www.nature.com/articles/srep34252>. DOI: 10.1038/srep34252.
- [2] VELA D. Low hepcidin in liver fibrosis and cirrhosis; a tale of progressive disorder and a case for a new biochemical marker [J/OL]. *Mol Med*, 2018, 24 (1) (2018-03-15) [2022-01-09]. <https://molmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10020-018-0008-7>. DOI: 10.1186/s10020-018-0008-7.
- [3] CANTERO I, ELORZ M, ABETE I, et al. Ultrasound/Elastography techniques, lipidomic and blood markers compared to Magnetic Resonance Imaging in non-alcoholic fatty liver disease adults [J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16 (1): 75-83.
- [4] JUNG J Y, SHIM J J, PARK S K, et al. Serum ferritin level is associated with liver steatosis and fibrosis in Korean general population [J]. *Hepatol Int*, 2018, 13 (2): 222-233.
- [5] MEHTA K J, FARNAUD S J, SHARP P A. Iron and liver fibrosis: mechanistic and clinical aspects [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25 (5): 521-538.
- [6] CAM H, YILMAZ N. Serum hepcidin levels are related to serum markers for iron metabolism and fibrosis stage in patients with chronic hepatitis B: a cross-sectional study [J]. *Arab J Gastroenterol*, 2020, 21 (2): 85-90.
- [7] RADICHEVA M P, ANDONOVA A N, MILCHEVA H T, et al. Serum markers of iron metabolism in chronic liver diseases [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2018, 6 (6): 1010-1016.
- [8] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2019, 46 (6): 423-446. Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for prevention and treatment of chronic hepatitis B (2019 version) [J]. *Int J Epidemiol Infect Dis*, 2019, 46 (6): 423-446.
- [9] 张泰和, 周晓军, 张丽华, 等. 肝脏诊断病理学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2006.
- [10] LICATA A, NEBBIA M E, CABIBBO G, et al. Hyperferritinemia is a risk factor for steatosis in chronic liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15 (17): 2132-2138.
- [11] MAO W L, HU Y, LOU Y F, et al. Abnormal serum iron markers in chronic hepatitis B virus infection may be because of liver injury [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27 (2): 130-136.
- [12] NAGASHIMA M, KUDO M, CHUNG H, et al. Regulatory failure of serum prohepcidin levels in patients with hepatitis C [J]. *Hepatol Res*, 2006, 36 (4): 288-293.
- [13] GIRELLI D, PASINO M, GOODNOUGH J B, et al. Reduced serum hepcidin levels in patients with chronic hepatitis C [J]. *J Hepatol*, 2009, 51 (5): 845-852.

(下转第 247 页)