

引用本文:魏晓霞,周艳彩,卓亚,等.慢性乙型肝炎病人血清缺氧诱导因子1 $\alpha$ 水平及其诊断肝纤维化的价值[J].安徽医药,2022,26(12):2439-2442.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.12.023.



◇临床医学◇

## 慢性乙型肝炎病人血清缺氧诱导因子1 $\alpha$ 水平及其诊断肝纤维化的价值

魏晓霞,周艳彩,卓亚,朱斌

作者单位:新乡医学院第一附属医院感染科,河南 新乡 453100

通信作者:朱斌,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为病毒性肝炎发病机制与防治,细菌耐药机制等,Email: 2006weixx@163.com

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201303107)

**摘要:** **目的** 探讨慢性乙型肝炎(CHB)病人血清中缺氧诱导因子1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )水平及HIF-1 $\alpha$ 在诊断CHB病人发生肝纤维化中的价值。**方法** 纳入2017年6月至2019年1月于新乡医学院第一附属医院住院且行肝脏穿刺活检的80例CHB病人和30例健康体检者(对照组)作为研究对象。CHB病人根据肝脏纤维化分期分为20例无纤维化组(S0)、39例轻度纤维化组(S1~S2)和21例中重度纤维化组(S3~S4)。检测并比较CHB病人和对照组血清Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原、透明质酸、层粘连蛋白(LN)、HIF-1 $\alpha$ 水平的差异,CHB病人血清HIF-1 $\alpha$ 水平与PCⅢ、Ⅳ型胶原、透明质酸和LN相关性采用Pearson相关分析,利用受试者操作特征曲线(ROC曲线)探讨PCⅢ、Ⅳ型胶原、透明质酸、LN和HIF-1 $\alpha$ 在诊断CHB病人发生肝纤维化临床效能的差异。**结果** S0组、S1~S2组和S3~S4组病人血清PCⅢ、Ⅳ型胶原、透明质酸、LN及HIF-1 $\alpha$ [(46.37 $\pm$ 9.15) $\mu$ g/L、(60.31 $\pm$ 10.02) $\mu$ g/L、(89.39 $\pm$ 12.07) $\mu$ g/L比(35.69 $\pm$ 7.25) $\mu$ g/L]表达水平较对照组升高( $P$ <0.05)。S3~S4组病人血清PCⅢ、Ⅳ型胶原、透明质酸、LN和HIF-1 $\alpha$ 水平均显著高于S1~S2组和S0组( $P$ <0.05)。S1~S2组病人血清PCⅢ、透明质酸、LN及HIF-1 $\alpha$ 水平均显著高于S0组( $P$ <0.05)。CHB病人血清HIF-1 $\alpha$ 水平与PCⅢ、Ⅳ型胶原、透明质酸和LN均呈现显著正相关性( $P$ <0.05),相关系数分别为0.54,0.25,0.42,0.13。HIF-1 $\alpha$ 、PCⅢ、Ⅳ型胶原、透明质酸和LN诊断CHB病人发生肝纤维化的AUC分别为0.947、0.778、0.733、0.874、0.856,与PCⅢ、Ⅳ型胶原、透明质酸和LN相比,HIF-1 $\alpha$ 诊断CHB病人发生肝纤维化的AUC显著升高( $P$ <0.05),当HIF-1 $\alpha$ 的截断值为71.26 $\mu$ g/L时,灵敏度和特异度分别为92.36%和95.26%。**结论** CHB病人血清HIF-1 $\alpha$ 水平显著升高,HIF-1 $\alpha$ 可能参与了CHB病人肝纤维化的发病机制,HIF-1 $\alpha$ 可作为诊断肝纤维化的一项血清学标志物。

**关键词:** 乙型肝炎,慢性; 前胶原; 层粘连蛋白; 透明质酸; 肝纤维化; 缺氧诱导因子1 $\alpha$

### Serum hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ in patients with chronic hepatitis B and its diagnostic value for hepatic fibrosis

WEI Xiaoxia,ZHOU Yancai,ZHUO Ya,ZHU Bin

Author Affiliation:Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453100, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the serum level of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) in patients with chronic hepatitis B (CHB) and its value in diagnosing the development of liver fibrosis.**Methods** A total of 80 patients with CHB who were hospitalized at the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from June 2017 to January 2019 and underwent liver puncture biopsy and 30 healthy physical examiners (control group) were included as study subjects. According to the liver fibrosis stage, CHB patients were divided into 20 nonfibrosis group (S0), 39 mild fibrosis group (S1-S2) and 21 moderate-to-severe fibrosis group (S3-S4). The differences in serum levels of procollagen III (PC III), type IV collagen, hyaluronic acid, laminin (LN) and HIF-1 $\alpha$  between CHB patients and controls were detected and compared, and the correlation between serum HIF-1 $\alpha$  levels and PC III, type IV collagen, hyaluronic acid, and LN in CHB patients was performed using Pearson correlation analysis. The differences in the clinical efficacy of PC III, type IV collagen, hyaluronic acid, LN and HIF-1 $\alpha$  in diagnosing the development of liver fibrosis in patients with CHB were explored using receiver operating characteristic (ROC) curves.**Results** Compared with the control group, the serum expression levels of PC III, type IV collagen, hyaluronic acid, LN and HIF-1 $\alpha$  in patients in groups S0, S1-S2 and S3-S4 [(46.37 $\pm$ 9.15)  $\mu$ g/L, (60.31 $\pm$ 10.02)  $\mu$ g/L, (89.39 $\pm$ 12.07)  $\mu$ g/L vs. (35.69 $\pm$ 7.25)  $\mu$ g/L] were significantly elevated ( $P$ <0.05). Serum levels of PC III, type IV collagen, hyaluronic acid, LN and HIF-1 $\alpha$  in group S3-S4 were significantly higher than those in groups S1-S2 and S0 ( $P$ <0.05). Serum levels of PC III, hyaluronic acid, LN and HIF-1 $\alpha$  in the S1-S2 group were significantly higher than those in the S0 group ( $P$ <0.05). The serum HIF-1 $\alpha$  levels in CHB patients showed significant positive correlations ( $P$ <0.05) with PCIII, type IV collagen, hyaluronic acid and LN, with correlation coeffi-

cients of 0.54, 0.25, 0.42 and 0.13, respectively. The AUCs for hepatic fibrosis in patients with CHB diagnosed with HIF-1 $\alpha$ , PC III, type IV collagen, hyaluronic acid and LN were 0.947, 0.778, 0.733, 0.874 and 0.856, respectively. The AUC for the occurrence of liver fibrosis was significantly higher ( $P < 0.05$ ). When the cutoff value of HIF-1 $\alpha$  was 71.26  $\mu\text{g/L}$ , the sensitivity and specificity were 92.36% and 95.26%, respectively. **Conclusion** Serum levels of HIF-1 $\alpha$  in CHB patients were significantly higher, HIF-1 $\alpha$  may be involved in the pathogenesis of liver fibrosis in CHB patients, and HIF-1 $\alpha$  can be used as a serological marker for the diagnosis of liver fibrosis.

**Key words:** Hepatitis B, chronic; Procollagen; Laminin; Hyaluronic acid; Liver fibrosis; Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$

慢性乙型肝炎(CHB)若不及时治疗可逐渐进展到肝纤维化,目前肝组织学活检仍是评估肝纤维化严重程度的金标准,但因其属于有创检查故而在临床应用较为局限。Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原、透明质酸和层粘连蛋白(laminin, LN)是目前临床上常用的反映CHB肝纤维化的血清学指标,但诊断肝纤维化的灵敏度和特异度不高<sup>[1-2]</sup>。因此,积极寻找无创诊断CHB肝纤维化的血清学标志物已经成为研究热点。缺氧诱导因子1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )是调节细胞参与缺氧反应的转录调控因子,研究证实HIF-1 $\alpha$ 能够调控与肝纤维化相关基因的表达而参与肝纤维化的进展<sup>[3-4]</sup>。丁体龙等<sup>[5]</sup>采用免疫组化法检测后发现HIF-1 $\alpha$ 在CHB病人肝脏组织中表达上调,但目前关于CHB病人血清中HIF-1 $\alpha$ 水平报道较少。本研究通过检测CHB病人血清中HIF-1 $\alpha$ 表达水平并探讨其诊断肝纤维化的临床效能,为CHB病人肝纤维化的诊断、治疗及动态检测提供理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2017年6月至2019年1月于新乡医学院第一附属医院感染科住院治疗的80例CHB病人作为研究对象。男38例,女42例,年龄(54.02 $\pm$ 7.25)周岁,病程(16.07 $\pm$ 6.33)年。纳入标准:①CHB诊断明确,参考2015年中华医学会肝病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)》<sup>[6]</sup>;②肝脏穿刺组织学活检结果完善;③纳入研究时1年内未进行抗病毒和抗纤维化药物治疗。排除标准:①CHB近期急性加重者;②合并丙型、戊型、丁型肝炎、自身免疫性肝病、药物性肝损伤、肝癌等;③哺乳、妊娠及精神类疾病者;④3个月内采用激素治疗者。另纳入30例健康体检者作为对照组,男14例,女16例,年龄(53.14 $\pm$ 7.62)周岁。两组研究对象性别、年龄对比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究中上述所有研究对象均知情同意且签署知情同意协议书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

## 1.2 方法

**1.2.1 肝纤维化指标的检查** 所有研究对象入院时血清肝纤维化指标如PCⅢ、Ⅳ型胶原、透明质酸、LN水平由该院检验科采用放射免疫法检测。

**1.2.2 CHB病人肝组织活检** CHB病人入院时经充分沟通并取得知情同意,在B超引导下行肝脏穿刺,取长度约为1 cm以上肝脏组织置入含有10%甲醛的EP管中送病理科待检。参考文献[7],肝纤维化程度采用S0~S4分期评估,其中S0为无肝纤维化、S1~S2代表轻度肝纤维化、S3~S4代表中重度肝纤维化。

**1.2.3 血清HIF-1 $\alpha$ 表达水平** 所有研究对象均空腹抽取外周静脉血5 mL,离心并获取上层血清备用。血清HIF-1 $\alpha$ 水平采用酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒检测,试剂盒购买自上海江莱生物科技有限公司(中国)。所有操作步骤均按照试剂盒说明书步骤进行。

**1.3 统计学方法** 采用SPSS 22.0软件进行数据处理。计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用SNK- $q$ 检验;计数资料以频数表示,采用 $\chi^2$ 检验;相关性检验采用Pearson相关性分析;以受试者操作特征曲线(ROC曲线)探讨血清HIF-1 $\alpha$ 诊断肝纤维化的临床效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 CHB病人肝脏活检情况** 本研究80例CHB病人根据肝脏活检情况分为S0组(20例)、S1~S2组(39例)、S3~S4组(21例),S0组、S1~S2组、S3~S4组及对照研究对象在性别和年龄上比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

表1 对照组健康人和慢性乙型肝炎(CHB)组病人一般资料比较

组别	例数	男/例(%)	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )
对照组	30	14(46.67)	53.14 $\pm$ 7.62
S0组	20	9(42.86)	53.92 $\pm$ 8.33
S1~S2组	39	17(44.74)	54.84 $\pm$ 6.07
S3~S4组	21	12(57.14)	52.53 $\pm$ 8.49
$F(\chi^2)$ 值		0.89	(1.12)
$P$ 值		0.341	0.389

**2.2 CHB病人和对照组血清肝纤维化指标及HIF-1 $\alpha$ 水平分析** S0组、S1~S2组、S3~S4组病人血清PCⅢ、Ⅳ型胶原、透明质酸、LN及HIF-1 $\alpha$ 水平均

显著高于对照组( $P<0.05$ );S3~S4组病人血清PCⅢ、Ⅳ型胶原、透明质酸、LN及HIF-1 $\alpha$ 水平均显著高于S0组和S1~S2组( $P<0.05$ );S1~S2组病人血清PCⅢ、透明质酸、LN及HIF-1 $\alpha$ 水平均显著高于S0组( $P<0.05$ )。见表2。

**2.3 CHB病人血清HIF-1 $\alpha$ 与肝纤维化指标的相关性分析** Pearson相关性分析结果显示,CHB病人血清HIF-1 $\alpha$ 水平与PCⅢ、Ⅳ型胶原、透明质酸和LN均呈现显著正相关性( $P<0.05$ ),相关系数分别为0.54,0.25,0.42,0.13。

**2.4 CHB病人血清肝纤维化指标及HIF-1 $\alpha$ 水平诊断肝纤维化的价值** 以所有CHB病人血清HIF-1 $\alpha$ 、PCⅢ、Ⅳ型胶原、透明质酸和LN水平作为检验值,其中S0期为阴性,S1~S4期为阳性,绘制ROC曲线发现,HIF-1 $\alpha$ 诊断CHB病人发生肝纤维化的AUC为0.947,均显著高于PCⅢ、Ⅳ型胶原、透明质酸和LN( $Z=3.84, P<0.001; Z=3.98, P<0.001; Z=2.62, P=0.017; Z=2.85, P=0.008$ )。当HIF-1 $\alpha$ 的截断值为71.26  $\mu\text{g/L}$ 时,诊断灵敏度和特异度分别为92.36%和95.26%。见表3。

### 3 讨论

肝纤维化是多种因素导致肝内肝星状细胞(HSC)活化并大量增殖,肝组织内细胞外基质生成过多或降解减少导致肝脏内胶原蛋白过度沉积,最终引起肝组织结构或功能异常<sup>[8-10]</sup>。肝纤维化是CHB向肝硬化及肝癌发展的必经环节,同时,指南<sup>[6]</sup>及其他研究<sup>[11-13]</sup>也指出干扰素及核苷类药物在一定

程度上能够改善甚至逆转CHB肝纤维化,因此尽早评估CHB病人肝纤维化严重程度并积极治疗对延长病人的生存周期具有极其重要的意义。尽管肝脏组织学活检仍是诊断CHB肝纤维化的“金标准”,但其属于一种有创检查,存在出血及感染、无法动态监测CHB病人肝纤维化的严重程度及病理诊断医师水平高低影响评估结果等多种缺点<sup>[14-15]</sup>,使其难以在临床上广泛应用,因此致力于积极寻找诊断CHB肝纤维化的标志物已经成为研究热点。

HIF-1 $\alpha$ 是机体调节氧代谢的重要转录因子,近年来研究发现HIF-1 $\alpha$ 在肝纤维化的发病机制中扮演了重要作用,Moczydlowska等<sup>[4]</sup>在小鼠肝纤维化的肝脏组织中发现HIF-1 $\alpha$ 蛋白表达水平显著升高,且与肝纤维化严重程度均呈现显著正相关性;而Mesarwi等<sup>[16]</sup>进一步证实HIF-1 $\alpha$ 基因缺失的小鼠 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白与I型胶原蛋白表达水平显著降低,而 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白与I型胶原蛋白与肝纤维化的发展密切相关<sup>[17]</sup>。此外,在机制上,Kim等<sup>[18]</sup>发现HIF-1 $\alpha$ 促进肝纤维化的发展可能与激活转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )信号通路有关,研究发现肝纤维化小鼠模型在采用TGF- $\beta$ 1型受体激酶抑制剂预处理后,能抑制HIF-1 $\alpha$ 诱导的TGF- $\beta$ 信号通路的激活,并显著减少肝脏细胞外基质的沉积及肝纤维化程度;Wang等<sup>[19]</sup>采用丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)磷酸化抑制剂PD98059预处理HSC后发现,HIF-1 $\alpha$ 泛素化水平得到显著提高并抑制HIF-1 $\alpha$ 易位到细胞核中,从而减少HSC的激活,提示HIF-1 $\alpha$ 促进肝

表2 对照组健康人和慢性乙型肝炎(CHB)组病人血清肝纤维化指标及缺氧诱导因子1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )水平的比较/( $\mu\text{g/L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	PCⅢ	Ⅳ型胶原	透明质酸	LN	HIF-1 $\alpha$
对照组	30	7.12 $\pm$ 2.31	7.65 $\pm$ 2.42	21.96 $\pm$ 5.15	8.81 $\pm$ 2.24	35.69 $\pm$ 7.25
S0组	20	25.02 $\pm$ 8.45 <sup>①</sup>	25.71 $\pm$ 6.33 <sup>①</sup>	42.68 $\pm$ 9.37 <sup>①</sup>	26.38 $\pm$ 6.98 <sup>①</sup>	46.37 $\pm$ 9.15 <sup>①</sup>
S1~S2组	39	34.25 $\pm$ 7.11 <sup>①②</sup>	28.14 $\pm$ 7.29 <sup>①</sup>	56.82 $\pm$ 10.03 <sup>①②</sup>	32.65 $\pm$ 7.44 <sup>①②</sup>	60.31 $\pm$ 10.02 <sup>①②</sup>
S3~S4组	21	46.87 $\pm$ 8.36 <sup>①②③</sup>	40.36 $\pm$ 8.93 <sup>①②③</sup>	97.45 $\pm$ 11.38 <sup>①②③</sup>	58.07 $\pm$ 9.28 <sup>①②③</sup>	89.39 $\pm$ 12.07 <sup>①②③</sup>
F值		29.13	35.01	28.62	31.25	86.24
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:PCⅢ为Ⅲ型前胶原,LN为层粘连蛋白,S0为无肝纤维化、S1~S2为轻度肝纤维化、S3~S4为中重度肝纤维化。

①与对照组比较, $P<0.05$ 。②与S0组比较, $P<0.05$ 。③与S1~S2组比较, $P<0.05$ 。

表3 慢性乙型肝炎(CHB)80例肝纤维化指标和缺氧诱导因子1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )诊断肝纤维化的临床效能

预测指标	AUC	95%CI	灵敏度/%	特异度/%	截断值/( $\mu\text{g/L}$ )	约登指数	P值
PCⅢ	0.778	(0.650,0.906)	74.57	76.19	38.53	0.50	<0.001
Ⅳ型胶原	0.733	(0.620,0.846)	69.15	90.47	31.48	0.59	0.002
透明质酸	0.874	(0.791,0.957)	75.18	87.23	64.89	0.62	<0.001
LN	0.856	(0.772,0.940)	72.31	80.44	35.96	0.52	<0.001
HIF-1 $\alpha$	0.947	(0.891,0.988)	92.36	95.26	71.26	0.87	<0.001

注:AUC为曲线下面积,PCⅢ为Ⅲ型前胶原,LN为层粘连蛋白。

纤维化的发展可能与抑制 MAPK 信号通路有关;肝纤维化的发生与肝内新生血管大量形成也具有显著关系,血管内皮生长因子(VEGF)的上调与新生血管有关,在一项心肌梗死的动物研究中发现<sup>[20]</sup>, VEGF 属于 HIF-1 $\alpha$  的下游基因, HIF-1 $\alpha$  能够显著增加 VEGF 的表达,因此推测 HIF-1 $\alpha$  通过增加 VEGF 的表达而参与肝纤维化的发生。

本研究发现,与对照组比较, CHB 病人肝纤维化指标(PC Ⅲ、Ⅳ型胶原、透明质酸、LN)及 HIF-1 $\alpha$  均有不同程度的升高,且在不同严重程度的肝纤维化病人中上述指标均存在显著差异,说明随着 CHB 病人肝纤维化严重程度的加重,4 种临床上常用的反映肝纤维化的指标 PC Ⅲ、Ⅳ型胶原、透明质酸、LN 均显著上升,此外,血清中 HIF-1 $\alpha$  水平也逐渐升高,这与丁体龙等<sup>[5]</sup>研究结果基本一致。相关性分析也显示, CHB 病人血清中 HIF-1 $\alpha$  水平与 PC Ⅲ、Ⅳ型胶原、透明质酸、LN 均呈现显著正相关性,提示 HIF-1 $\alpha$  可能在一定程度能够反映 CHB 病人肝纤维化的严重程度。

为进一步验证 HIF-1 $\alpha$  诊断 CHB 肝纤维化的临床效能,本研究通过 ROC 曲线分析证实,血清 HIF-1 $\alpha$  诊断肝纤维化的临床效能显著, AUC 高达 0.947,为比较其他 4 种指标在诊断肝纤维化临床效能的差异,我们发现 PC Ⅲ、Ⅳ型胶原、透明质酸、LN 对诊断肝纤维化临床效能同样显著,但 HIF-1 $\alpha$  的 AUC 显著高于 PC Ⅲ、Ⅳ型胶原、透明质酸、LN ( $P < 0.05$ ),且诊断灵敏度和特异度分别为 92.36% 和 95.26%,说明 HIF-1 $\alpha$  可以成为诊断 CHB 肝纤维化的一种新的血清学标志物。

综上所述,我们认为 HIF-1 $\alpha$  可能参与了 CHB 肝纤维化的发病机制,且与肝纤维化程度密切相关。血清中 HIF-1 $\alpha$  易于检测,具有操作简单、重复性强、便于动态观察等多种优势,可作为 CHB 病人肝纤维化治疗好转程度的指标,值得在临床上推广应用。此外,仍需要扩大样本量进一步验证我们的结果,同时开展大型队列研究探讨 HIF-1 $\alpha$  表达水平与 CHB 肝纤维化预后的关系,同时针对 HIF-1 $\alpha$  的靶向生物制剂也为治疗 CHB 肝纤维化提供新视角。

### 参考文献

[1] 徐长志,唐奇远,周文营,等.血清肝纤维化四项联合 Fibroscan 对慢性乙型肝炎肝脏纤维化的诊断价值[J].中国卫生检验杂志,2018,28(24):3006-3008,3011.

[2] 蔡利超.血清肝纤四项与肝功能联合检测对慢性乙型肝炎纤维化的诊断价值[J].河南预防医学杂志,2019,30(12):903-904,927.

[3] ZHANG CX, BIAN ML, CHEN XR, et al. Oroxylin A prevents angiogenesis of LSECs in liver fibrosis via inhibition of YAP/HIF-

1 $\alpha$  signaling[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(2): 2258-2268.

[4] MOCZYDLOWSKA J, MILTYK W, HERMANOWICZ A, et al. HIF-1 $\alpha$  as a key factor in bile duct ligation-induced liver fibrosis in rats[J]. J Invest Surg, 2017, 30(1): 41-46.

[5] 丁体龙,范秀梅,王勇,等.慢性乙型肝炎患者肝组织低氧诱导因子 1 $\alpha$  的表达变化[J].临床肝胆病杂志,2013,29(2):124-127.

[6] 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(2015 更新版)[J].中华肝脏病杂志,2015,23(12):888-905.

[7] SCHEUER PJ. The nomenclature of chronic hepatitis: time for a change[J]. J Hepatol, 1995, 22(1): 112-114.

[8] TOOSI AE. Liver fibrosis: causes and methods of assessment, a review[J]. Rom J Intern Med, 2015, 53(4): 304-314.

[9] ZHANG CY, YUAN WG, HE P, et al. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(48): 10512-10522.

[10] TSUCHIDA T, FRIEDMAN SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(7):397-411.

[11] ZOUBEK ME, TRAUTWEIN C, STRNAD P. Reversal of liver fibrosis: from fiction to reality[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2017, 31(2): 129-141.

[12] FENG R, YUAN X, SHAO C, et al. Are we any closer to treating liver fibrosis (and if no, why not)?[J]. J Dig Dis, 2018, 19(3):118-126.

[13] 张莉,刘鹏,米绍平.中药联合核苷类似物治疗乙型肝炎后肝纤维化研究进展[J].亚太传统医药,2018,14(6):88-90.

[14] 张瑶,王丽萍,罗艳,等.超声引导下肝脏穿刺活检并发症探讨与研究[J].中国医药导报,2013,10(2):94-96.

[15] 蒋骁,周锋盛,周昊,等.超声引导下经皮穿刺活检肝脏局灶性病变并发症的影响因素[J].临床超声医学杂志,2019,21(12):944-947.

[16] MESARWI OA, SHIN MK, BEVANS-FONTI S, et al. Hepatocyte hypoxia inducible factor-1 mediates the development of liver fibrosis in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(12): e0168572. DOI: 10.1371/journal.pone.0168572.

[17] 徐媛媛,闻广华,张冲,等.选择性上调 pSmad 3C/3L 基因对人肝星状细胞增殖及 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白、纤维酶原激活物抑制剂-1 和 I 型胶原蛋白表达的影响[J].安徽医药,2019,23(12):2351-2355.

[18] KIM MJ, PARK SA, KIM CH, et al. TGF- $\beta$  type I receptor kinase inhibitor EW-7197 suppresses cholestatic liver fibrosis by inhibiting HIF1 $\alpha$ -induced epithelial mesenchymal transition [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 38(2): 571-588.

[19] WANG YQ, HUNG YM, GUAN F, et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha and MAPK co-regulate activation of hepatic stellate cells upon hypoxia stimulation [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(9): e74051. DOI: 10.1371/journal.pone.0074051.

[20] DU YQ, GE YB, XU ZH, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF-1 $\alpha$ )/vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway participates in angiogenesis of myocardial infarction in muscone-treated mice: preliminary study [J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 8870-8877.

(收稿日期:2020-03-15,修回日期:2020-04-20)