

• 论 著 •

血清 CHI3L1、HIF-1 α 水平与慢性乙型肝炎合并肝硬化患者发生肝纤维化的关系*

郑 瑜¹, 杜 丹¹, 林 玲^{1 Δ} , 雷喜峰²

1. 渭南市中心血站检验科, 陕西渭南 714000; 2. 渭南市中心医院外一科, 陕西渭南 714000

摘要:目的 探究血清壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平与慢性乙型肝炎(CHB)合并肝硬化患者发生肝纤维化的关系。方法 选取 2021 年 3 月至 2023 年 9 月在渭南市中心血站诊治的 90 例 CHB 合并肝硬化患者作为肝硬化组,另选取同期 90 例 CHB 患者为 CHB 组,根据 CHB 合并肝硬化患者是否发生肝纤维化分为未纤维化组(42 例)和纤维化组(48 例)。采用酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)、CHI3L1、HIF-1 α 水平;全自动生化分析仪检测谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)水平,放射免疫法检测透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、IV 型胶原(IV-C)、III 型前胶原(PC III)水平;采用 Pearson 相关性分析 CHI3L1、HIF-1 α 水平与炎症指标、肝纤维化指标的相关性;采用受试者工作特征曲线分析 CHI3L1、HIF-1 α 对 CHB 合并肝硬化患者发生肝纤维化的诊断价值,Z 检验比较曲线下面积(AUC)的差异。结果 肝硬化组 CHI3L1、HIF-1 α 水平高于 CHB 组($P < 0.05$),纤维化组 IL-6、PCT、CHI3L1、HIF-1 α 、HA、LN、IV-C、PC III 水平高于未纤维化组($P < 0.05$);CHI3L1、HIF-1 α 水平与 IL-6、PCT、HA、LN、IV-C、PC III 水平呈正相关($P < 0.05$);CHI3L1、HIF-1 α 诊断 CHB 合并肝硬化患者发生肝纤维化的 AUC 分别为 0.810、0.801,二者联合诊断的 AUC 为 0.909,优于各自单独诊断($Z_{\text{二者联合-CHI3L1}} = 2.893$ 、 $Z_{\text{二者联合-HIF-1}\alpha} = 3.360$,均 $P < 0.05$)。结论 CHI3L1、HIF-1 α 水平在 CHB 合并肝硬化且发生肝纤维化患者血清中较高,且与肝纤维化指标 HA、LN、IV-C、PC III 水平呈正相关,二者联合诊断 CHB 合并肝硬化患者发生肝纤维化具有较高价值,有一定的临床参考意义。

关键词:壳多糖酶 3 样蛋白 1; 低氧诱导因子-1 α ; 慢性乙型肝炎; 肝硬化; 肝纤维化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.23.017

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2024)23-2903-05

文献标志码:A

Relationship between serum levels of CHI3L1 and HIF-1 α and the occurrence of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B complicated with liver cirrhosis*

ZHENG Yu¹, DU Dan¹, LIN Ling^{1 Δ} , LEI Xifeng²

1. Department of Clinical Laboratory, Weinan Central Blood Station, Weinan, Shaanxi 714000, China; 2. First Department of Surgery, Weinan Central Hospital, Weinan, Shaanxi 714000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum levels of chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1) and hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) with the occurrence of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB) complicated with liver cirrhosis. **Methods** A total of 90 patients with CHB complicated with liver cirrhosis who were treated in Weinan Central Blood Station from March 2021 to September 2023 were selected as the liver cirrhosis group. Additionally, 90 patients with CHB during the same period were regarded as the CHB group. According to whether patients with CHB complicated with liver cirrhosis had developed liver fibrosis, they were separated into a non fibrosis group (42 cases) and a fibrosis group (48 cases). Enzyme-linked immunosorbent assay was applied to detect serum levels of interleukin-6 (IL-6), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), procalcitonin (PCT), CHI3L1, and HIF-1 α . Fully automated biochemical analyzer was applied to detect levels of glutamate aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and alkaline phosphatase (ALP), radioimmunoassay was applied to detect levels of hyaluronic acid (HA), laminin (LN), type IV collagen (IV-C), and type III procollagen (PC III). Pearson correlation was applied to analyze the correlation between CHI3L1, HIF-1 α levels and inflammation and liver fibrosis indicators. Receiver operating characteristic curve was applied to analyze the diagnostic value of CHI3L1 and HIF-1 α for

* 基金项目:渭南市科技计划项目(2022ZDYFJH-163)。

作者简介:郑瑜,女,主管技师,主要从事检验技术(血站)方向的研究。 Δ 通信作者, E-mail:1752456106@qq.com。

liver fibrosis in patients with CHB combined with liver cirrhosis. Z-test was applied to compare the differences in the area under the curve (AUC). **Results** The levels of CHI3L1 and HIF-1 α in the liver cirrhosis group were higher than those in the CHB group ($P<0.05$), while the levels of IL-6, PCT, CHI3L1, HIF-1 α , HA, LN, IV-C, and PCⅢ in the fibrosis group were higher than those in the non fibrosis group ($P<0.05$). The levels of CHI3L1 and HIF-1 α were positively correlated with IL-6, PCT, HA, LN, IV-C, and PCⅢ levels ($P<0.05$). The AUC of CHI3L1 and HIF-1 α in diagnosing liver fibrosis in patients with CHB complicated with liver cirrhosis was 0.810 and 0.801, respectively. The AUC of their combined diagnosis was 0.909, which was better than their individual diagnosis ($Z_{\text{combination-CHI3L1}}=2.893, Z_{\text{combination-HIF-1}\alpha}=3.360, P<0.05$). **Conclusion** The levels of CHI3L1 and HIF-1 α are higher in the serum of patients with CHB combined with liver cirrhosis who also had fibrosis, and are positively correlated with liver fibrosis indicators HA, LN, IV-C, and PCⅢ. The combination of the two has high value in diagnosing liver fibrosis in patients with CHB combined with liver cirrhosis, and has certain clinical reference significance.

Key words: chitinase-3-like protein 1; hypoxia inducible factor-1 α ; chronic hepatitis B; liver cirrhosis; hepatic fibrosis

慢性乙型肝炎病毒感染所致慢性乙型肝炎(CHB)是一种进行性疾病,终末期肝病的并发症,如失代偿性肝硬化和肝细胞癌,是全球肝脏发病和死亡的主要原因^[1]。病毒持续感染引发的相关炎症和直接肝脏损伤可能导致肝星状细胞转化为活化的肌成纤维细胞,其繁殖和细胞外基质沉积会导致肝硬化和更严重的肝纤维化。肝纤维化是CHB的必经过程,易发展为肝癌,同时,肝纤维化的预测也是治疗方案制订及治疗效果评估的关键^[2]。因此,寻找肝纤维化的相关血清因子具有重要意义。

壳多糖酶3样蛋白1(CHI3L1)属于糖苷水解酶家族18,它与几丁质、肝素和透明质酸结合,并受到细胞外基质变化、细胞因子和应激等调节^[3]。CHI3L1由多种细胞合成和分泌,它在组织损伤、炎症、组织修复和重塑反应中发挥重要作用,与多种疾病密切相关,如肝纤维化^[4]。低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)是一种主要的代谢传感器,表达于不同的免疫细胞中,并调节细胞代谢、诱导炎症细胞因子释放和炎症细胞增殖。有研究发现,HIF-1 α 表达改变了肝细胞缺氧电离辐射的敏感性,造成慢性肝损伤^[5]。因此,本研究选择肝损伤中表达异常的两个因子CHI3L1、HIF-1 α 为研究对象,探究二者与CHB合并肝硬化患者发生肝纤维化的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年3月至2023年9月在渭南市中心血站诊治的90例CHB合并肝硬化患者作为肝硬化组,其中男47例,女43例,年龄(51.26 $\pm$ 10.38)岁。另选取同期的90例CHB患者为CHB组,其中男42例,女48例;年龄(51.87 $\pm$ 11.04)岁。根据肝硬化组患者是否发生肝纤维化分为未纤维化组(42例)和纤维化组(48例),其中未纤维化组男24例,女18例;年龄(51.76 $\pm$ 10.56)岁;病程(5.24 $\pm$ 1.32)年。纤维化组男23例,女25例;年龄(50.83 $\pm$

10.31)岁;病程(5.35 $\pm$ 1.53)年。分别比较肝硬化组和CHB组、未纤维化组和纤维化组一般资料。纳入标准:(1)肝硬化组符合CHB诊断标准^[6],并经病理学诊断确诊为肝硬化;(2)纤维化组符合肝纤维化诊断标准^[7];(3)受试者及家人知晓本研究内容并签署知情同意书。排除标准:(1)入组前6个月内有重大手术史者;(2)入组前3个月内接受治疗者;(3)精神异常,无法配合研究者;(4)合并肿瘤者;(5)有重要脏器功能不全者。本研究经渭南市中心血站伦理委员会批准认可。

1.2 方法 以受试者空腹状态下外周肘静脉血血清为研究样本,酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素6(IL-6,菲恩生物,AQ-H0201-B),超敏C反应蛋白(hs-CRP,默沙克生物,kt98807),降钙素原(PCT,碧云天生物,PP790),CHI3L1(艾迪抗生物,AD22452),HIF-1 α (伊莱瑞特生物,E-EL-H6066)水平。全自动生化分析仪(蓝怡科技,AS-2450)分析谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)等肝功能指标。放射免疫法检测透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)等肝纤维化指标。

1.3 统计学处理 采用SPSS25.0统计学软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Pearson相关性分析血清CHI3L1、HIF-1 α 水平与炎症指标、肝纤维化指标的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析CHI3L1、HIF-1 α 对CHB合并肝硬化患者发生肝纤维化的诊断价值,Z检验比较曲线下面积(AUC)的差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝硬化组和CHB组一般资料比较 肝硬化组与CHB组在性别、高血压等一般资料上比较,差异无

统计学意义($P>0.05$),但与 CHB 组相比,肝硬化组血清 CHI3L1、HIF-1 α 水平较高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 肝硬化组和 CHB 组一般资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]				
项目	CHB 组 ($n=90$)	肝硬化组 ($n=90$)	χ^2/t	P
男性	42(46.67)	47(52.22)	0.556	0.456
年龄(岁)	51.87 $\pm$ 11.04	51.26 $\pm$ 10.38	0.382	0.703
体质量指数(kg/m ²)	21.25 $\pm$ 2.21	21.67 $\pm$ 2.26	1.261	0.209
合并基础疾病				
高血压	16(17.78)	27(30.00)	3.697	0.055
高血脂	12(13.33)	19(21.11)	1.910	0.167
高血糖	14(15.56)	22(24.44)	2.222	0.136
CHI3L1(ng/mL)	64.28 $\pm$ 20.61	104.97 $\pm$ 32.71	9.985	<0.001
HIF-1 α (pg/mL)	2.31 $\pm$ 0.67	4.63 $\pm$ 1.42	13.957	<0.001

2.2 纤维化组与未纤维化组一般资料比较 纤维化组与未纤维化组在性别、病程等一般资料上比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但与未纤维化组相比,纤维化组 IL-6、PCT、CHI3L1、HIF-1 α 水平较高($P<0.05$)。见表 2。

表 2 纤维化组与未纤维化组一般资料比较 [n(%)或 $\bar{x}\pm s$]				
项目	未纤维化组 ($n=42$)	纤维化组 ($n=48$)	χ^2/t	P
男性	24(57.14)	23(47.92)	0.764	0.382
年龄(岁)	51.76 $\pm$ 10.56	50.83 $\pm$ 10.31	0.422	0.674
体质量指数(kg/m ²)	21.58 $\pm$ 2.28	21.73 $\pm$ 2.24	0.314	0.754
合并基础疾病				
高血压	11(26.19)	16(33.33)	0.544	0.461
高血脂	7(16.67)	12(25.00)	0.934	0.334
高血糖	8(19.05)	14(29.17)	1.242	0.265
病程(年)	5.24 $\pm$ 1.32	5.35 $\pm$ 1.53	0.363	0.718
炎症指标				
IL-6(ng/L)	36.43 $\pm$ 11.67	42.51 $\pm$ 12.85	2.337	0.022
hs-CRP(mg/L)	7.14 $\pm$ 2.27	8.13 $\pm$ 2.68	1.876	0.064
PCT(ng/L)	21.76 $\pm$ 6.43	25.36 $\pm$ 7.21	2.485	0.015
CHI3L1(ng/mL)	81.32 $\pm$ 26.74	125.67 $\pm$ 36.27	6.522	<0.001
HIF-1 α (pg/mL)	3.48 $\pm$ 1.05	5.64 $\pm$ 1.83	6.737	<0.001

2.3 纤维化组与未纤维化组肝功能和肝纤维化指标

表 5 CHI3L1、HIF-1 α 对 CHB 合并肝硬化患者发生肝纤维化的诊断价值							
指标	AUC	95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
CHI3L1	0.810	0.714~0.885	<0.001	102.644 ng/mL	62.50	92.86	0.554
HIF-1 α	0.801	0.704~0.878	<0.001	4.533 pg/mL	60.42	95.24	0.557
联合诊断	0.909	0.854~0.972	<0.001	—	89.58	85.71	0.753

注:—表示无数据。

比较 两组肝功能指标 ALT、AST、ALP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但纤维化组肝纤维化指标 HA、LN、IV-C、PC Ⅲ水平高于未纤维化组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 CHI3L1、HIF-1 α 水平与炎症指标、纤维化指标相关性分析 血清 CHI3L1、HIF-1 α 水平与 IL-6、PCT、HA、LN、IV-C、PC Ⅲ均呈正相关($P<0.05$)。见表 4。

2.5 CHI3L1、HIF-1 α 对 CHB 合并肝硬化患者发生肝纤维化的诊断价值 CHI3L1、HIF-1 α 单独诊断 CHB 合并肝硬化患者发生肝纤维化的 AUC 分别为 0.810(95%CI:0.714~0.885)、0.801(95%CI:0.704~0.878)。二者联合诊断的 AUC 为 0.909(95%CI:0.854~0.972),优于各自单独诊断($Z_{\text{二者联合-CHI3L1}}=2.893$ 、 $Z_{\text{二者联合-HIF-1}\alpha}=3.360$, $P=0.004$ 、 $P=0.001$)。见表 5。

表 3 纤维化组与未纤维化组肝功能和肝纤维化指标比较($\bar{x}\pm s$)				
项目	未纤维化组 ($n=42$)	纤维化组 ($n=48$)	t	P
肝功能指标				
ALT(U/L)	48.37 $\pm$ 13.58	52.62 $\pm$ 16.32	1.332	0.186
AST(U/L)	47.32 $\pm$ 9.63	49.45 $\pm$ 10.54	0.996	0.322
ALP(g/L)	34.25 $\pm$ 7.64	36.82 $\pm$ 8.52	1.498	0.138
肝纤维指标				
HA(μ g/L)	82.47 $\pm$ 26.54	115.34 $\pm$ 34.85	4.978	<0.001
LN(μ g/L)	27.35 $\pm$ 8.73	32.56 $\pm$ 10.04	2.609	0.011
IV-C(μ g/L)	23.58 $\pm$ 7.04	28.24 $\pm$ 9.17	2.675	0.009
PC Ⅲ(μ g/L)	183.46 $\pm$ 47.83	238.72 $\pm$ 56.31	4.979	<0.001

表 4 血清 CHI3L1、HIF-1 α 水平与炎症指标、肝纤维化指标相关性分析				
指标	CHI3L1		HIF-1 α	
	r	P	r	P
IL-6	0.415	<0.001	0.422	<0.001
PCT	0.436	<0.001	0.428	<0.001
HA	0.473	<0.001	0.434	<0.001
LN	0.445	<0.001	0.468	<0.001
IV-C	0.427	<0.001	0.416	<0.001
PC Ⅲ	0.458	<0.001	0.447	<0.001

3 讨 论

乙型肝炎病毒感染是一种世界性的健康问题,急性感染后,患者有可能发展为 CHB 及肝硬化,并伴有与肝相关的并发症,如肝纤维化,甚至是肝癌。一般而言,肝细胞损伤不是由乙型肝炎病毒直接引起,而是由肝细胞自身免疫反应引起,免疫细胞尤其是人肝星状细胞,以及相关的细胞因子与 CHB 的发病机制密切相关^[8]。肝细胞的持续性炎症损伤不仅妨碍人体清除病毒,而且也是肝硬化、肝纤维化甚至是肝癌发展的主要危险因素,CHB 患者血清乙型肝炎病毒 DNA 水平高,坏死性炎症和晚期纤维化都有发展成肝癌的风险^[9]。肝纤维化是由酒精消耗、病毒性肝炎和非酒精性脂肪性肝炎等各种因素引起的慢性组织损伤和炎症的结果。纤维化是一个动态可逆的过程,其特征是细胞外基质的数量和定性变化,过度 and 持续积累的细胞外基质可逐步破坏正常肝结构,并损害肝脏微循环和肝细胞功能,导致肝癌的发生^[10]。肝活检被认为是诊断肝纤维化分期的参考标准,然而,它具有侵入性,受到采集样本、观察者主观性和各种潜在并发症的限制,并存在一定的风险和成本^[11]。因此,需要寻找非侵入性的血清标志物来降低风险和成本,提高检测的准确性。

CHI3L1 基因位于染色体 1q31-q32 上,包括 7 498 个碱基对和 10 个外显子,是糖苷水解酶家族中不可或缺的一员,由巨噬细胞、中性粒细胞、软骨细胞等合成并分泌,在保护病原体、抗原诱导和氧化诱导的损伤反应、炎症、组织修复和重塑方面发挥重要作用^[12]。CHI3L1 是一种肝特异性基因,主要在肝脏中表达,可以促进肝星状细胞的活化和增殖,从而直接参与肝纤维化的形成和维持,还可作为诊断肝病的良好标志物,在不同类型肝病和肝癌中观察到 CHI3L1 水平的升高,有研究结果表明,CHI3L1 通过促进肝血小板的吸收加重乙酰苯胺引起的肝损伤^[13]。本研究中,肝硬化组 CHI3L1 水平高于 CHB 组,纤维化组 CHI3L1 水平也高于未纤维化组。提示,CHI3L1 水平越高,患者发生肝纤维化风险越大。肝纤维化指标 HA、LN、IV-C、PC Ⅲ 在患者发生肝纤维化过程中较为敏感,研究表明,它们在纤维化发生过程中水平升高^[14]。据报道,CHI3L1 通过丝裂原活化蛋白激酶诱导组织因子导致肝内凝血激活和组织损伤,在丙型肝炎病毒感染方面,纤维化进展与 CHI3L1 呈线性相关,CHI3L1 水平升高准确预测了纤维化的发展^[15]。本研究中,纤维化组肝功能指标 ALT、AST、ALP 水平与未纤维化组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但 HA、LN、IV-C、PC Ⅲ 水平高于未纤维化组($P<0.05$)。CHI3L1 与 IL-6、PCT、HA、LN、IV-C、PC Ⅲ 呈正相关。提示,CHI3L1 水平越高,患者炎症反应及

纤维化程度也越高。JIN 等^[4]研究发现,CHI3L1 可作为一种新的有效的生物标志物,用于肝脏的诊断,其诊断 CHB 患者发生肝纤维化的 AUC 为 0.728,灵敏度和特异度分别为 59.1%和 75.6%,说明 CHI3L1 在监测疾病进展方面是可行的。本研究中,CHI3L1 诊断 CHB 合并肝硬化患者发生肝纤维化的 AUC 为 0.810,特异度较高,进一步说明了 CHI3L1 在肝病诊断中具有一定的价值。

HIF-1 α 编码基因位于 14q21-q24 染色体,涉及代谢途径,能够调节免疫细胞功能和炎症,在正常的氧气条件下,它与丙氨酸羟基化酶结合,引发丙氨酸水解和 HIF-1 α 蛋白体降解,在缺氧条件下,HIF-1 α 在细胞核中大量积累形成活跃的 HIF-1 α 异质体,与缺氧元素结合后调节血管生成、凋亡和细胞迁移有关的靶基因的表达,进而诱导天然免疫细胞的增殖和代谢变化^[16]。当固有免疫细胞感觉到微生物时,HIF-1 α 也起着抗感染的作用,如结核分枝杆菌感染后,巨噬细胞中 HIF-1 α 增强吞噬作用,促进了活性氧的生成,并加速葡萄糖代谢,进而增强巨噬细胞的保护性固有免疫^[17]。缺氧是一种以低氧水平为特征的疾病,在肝癌的发展过程中发挥重要作用,有研究发现,过表达 HIF-1 α 显著增加了癌细胞的增殖、侵入和迁移,并显著增加了凋亡性肝癌细胞的比例,反过来,抑制 HIF-1 α 能够降低癌细胞的增殖等^[18]。本研究中,肝硬化组中 HIF-1 α 水平较高,且其与 IL-6、PCT、HA、LN、IV-C、PC Ⅲ 水平呈正相关。提示 HIF-1 α 参与 CHB 合并肝硬化患者发生纤维化的进程,其水平越高,炎症程度越高,纤维化风险越大。魏晓霞等^[19]研究发现,与 HA、LN、IV-C、PC Ⅲ 相比,HIF-1 α 诊断 CHB 患者发生肝纤维化的价值更高,可作为肝纤维化的诊断因子。本研究中,CHI3L1 与 HIF-1 α 联合诊断 CHB 合并肝硬化患者发生纤维化的 AUC 为 0.909,与单独诊断相比,联合诊断的灵敏度显著提升。提示 CHI3L1 与 HIF-1 α 联合诊断价值更高,可作为临床诊断肝纤维化的依据。

综上所述,CHI3L1、HIF-1 α 在 CHB 合并肝硬化患者发生肝纤维化的过程中水平上升,并与肝纤维化指标呈正相关,联合诊断疾病发生具有一定的价值,可为临床实践提供理论依据。本研究不足之处在于,对于 CHI3L1、HIF-1 α 共同参与疾病发展的分子机制尚不明确,还需进一步分析。

参考文献

[1] SHI Y, QI YF, LAN G Y, et al. Three-dimensional MR elastography depicts liver inflammation, fibrosis, and portal hypertension in chronic hepatitis B or C[J]. Radiology, 2021, 301(1):154-162.

[2] LEFEUVRE C, ROUX M, BLANCHARD S, et al. Analysis of hepatic fibrosis markers in the serum of chronic hepatitis B patients according to basal core promoter/pre-core mutants[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):10261-10275.

[3] MACKEL J J, GARTH J M, JONES M, et al. Chitinase 3-like-1 protects airway function despite promoting type 2 inflammation during fungal-associated allergic airway inflammation[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2021, 320(4):615-L626.

[4] JIN X, FU B, WU Z J, et al. Serum chitinase-3-like protein 1 is a biomarker of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B in China[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2020, 19(4):384-389.

[5] HAMIDI A, WOLF A, DUEVA R, et al. Depletion of HIF-1 α by inducible Cre/loxP increases the sensitivity of cultured murine hepatocytes to ionizing radiation in hypoxia[J]. *Cells*, 2022, 11(10):1671-1683.

[6] 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]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(3):1-22.

[7] 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]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(9):657-667.

[8] ZHOU J Y, SONG L W, YUAN R, et al. Prediction of hepatic inflammation in chronic hepatitis B patients with a random forest-backward feature elimination algorithm [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(21):2910-2920.

[9] LIANG L Y, LEE H W, WONG V W, et al. Serum fibrosis index-based risk score predicts hepatocellular carcinoma in untreated patients with chronic hepatitis B[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2021, 27(3):499-509.

[10] WANG L, LU C, ZHANG Y, et al. Association of chronic hepatitis B infection with hepatic steatosis and injury in nonalcoholic fatty liver disease children[J]. *BMC Gastroenterol*, 2024, 24(1):2-13.

[11] YANG L, LI J, MA L, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B carriers with sound touch elastography: study of surgical pathology specimens[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2020, 17(8):845-853.

[12] NISHIMURA N, DE BATTISTA D, MCGIVERN DR, et al. Chitinase 3-like 1 is a profibrogenic factor overexpressed in the aging liver and in patients with liver cirrhosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(17):e633118.

[13] SHAN Z, LI L, ATKINS CL, et al. Chitinase 3-like-1 contributes to acetaminophen-induced liver injury by promoting hepatic platelet recruitment[J]. *Elife*, 2021, 10(12):e68571.

[14] 马恺, 黄宁, 周川平. 血清 CA125 水平与慢性乙型肝炎合并肝硬化患者发生肝纤维化相关性分析[J]. *贵州医药*, 2020, 44(10):1630-1631.

[15] KANG Q, CHEN J, LUO H, et al. Decrease in Chitinase 3-Like Protein 1 Levels Reflects Improvement in Liver Fibrosis after HCV Eradication[J]. *Dis Markers*, 2020, 14(32):8539-8552.

[16] TANG Y Y, WANG D C, WANG Y Q, et al. Emerging role of hypoxia-inducible factor-1 α in inflammatory autoimmune diseases: a comprehensive review[J]. *Front Immunol*, 2023, 25(13):3971-3978.

[17] LI F, LUO J, XU H, et al. Early secreted antigenic target 6-kDa from *Mycobacterium tuberculosis* enhanced the protective innate immunity of macrophages partially via HIF1 α [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522(1):26-32.

[18] WU X, XU Z, LI W, et al. HIF-1 α and RACGAP1 promote the progression of hepatocellular carcinoma in a mutually regulatory way[J]. *Mol Med Rep*, 2023, 28(5):218-231.

[19] 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 α 水平及其诊断肝纤维化的价值[J]. *安徽医药*, 2022, 26(12):2439-2442.

(收稿日期:2024-04-01 修回日期:2024-08-02)

(上接第 2902 页)

[17] CORAHAN A, FERRERO H, AGUILAR A, et al. Inhibition of tumor cell proliferation in human uterine leiomyomas by vitamin D via Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Fertil Steril*, 2019, 111(2):397-407.

[18] SUNDARAM S M, VARIER L, FATHIMA K Z, et al. Short peptide domains of the Wnt inhibitor sFRP4 target ovarian cancer stem cells by neutralizing the Wnt β -catenin pathway, disrupting the interaction between β -catenin and CD24 and suppressing autophagy[J]. *Life Sci*, 2023, 316(1):121384.

[19] SHI J A, YANG Y, WANG Y N, et al. Oxidative phosphorylation promotes vascular calcification in chronic kidney disease[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3):229.

[20] YANG W J, ZHONG Z Q, FENG G Q, et al. Advances in positron emission tomography tracers related to vascular calcification[J]. *Ann Nucl Med*, 2022, 36(9):787-797.

(收稿日期:2024-03-02 修回日期:2024-08-14)