

文章编号 1006-8147(2023)05-0559-05

综述

# 肝纤维化的病理学发生机制及诊疗研究进展

翁飞鸿,周一平,伊思敏 综述,李卫东 审校

(天津医科大学基础医学院遗传学系,天津 300070)

**摘要** 肝纤维化是慢性肝病引起的失代偿表现。尽管各类病因引起肝纤维化的发病过程不尽相同,但它们仍然遵循肝细胞损伤→免疫炎症激活→肝星状细胞(HSCs)活化→细胞外基质(ECM)过度沉积→结构功能损伤的基本病理学改变。本文将从病理学改变角度出发,以致病因素、发病机制(免疫炎症激活机制、细胞转化机制、脂噬与自噬机制)、诊疗进展为主线,叙述肝纤维化的发病过程和调控机制,并阐述相关诊疗进展,旨在帮助人们了解肝纤维化病理学发病过程和诊疗方向。

**关键词** 肝纤维化;炎症;上皮-间充质转化;导管反应;脂噬

**中图分类号** R364.3+3

**文献标志码** A

肝纤维化是一种针对慢性损伤产生的修复失衡表现。肝纤维化加重会发展为肝硬化,同时出现门脉高压等严重并发症<sup>[1]</sup>。2017年全球慢性肝脏疾病患者数量达到15亿,主要致病因素为非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、乙型肝炎病毒(HBV)感染、丙型肝炎病毒(HCV)感染和酒精性肝病(ALD),占比分别为60%、29%、9%和2%。2023全球疾病负担调查显示,肝硬化占比达到1.82%,每年导致死亡人数达到120万人<sup>[2]</sup>。近年来,乙型肝炎发病率大大降低,因此肥胖、过量饮酒等引发的肝脏损害逐渐成为肝纤维化的主要病因<sup>[3]</sup>。由于晚期肝硬化并没有太好的治疗手段,因此,早期控制肝炎、肝纤维化的发展成为临床治疗的重点。目前普遍认为肝纤维化开始于细胞损伤引起的炎症免疫细胞招募,进而激活肝星状细胞(HSCs),最终引起细胞外基质(ECM)过度沉积和功能损伤<sup>[4]</sup>。本文将以肝纤维化发生过程中的具体病理表现和发生机制为重点(图1),并介绍诊疗方法的研究进展。

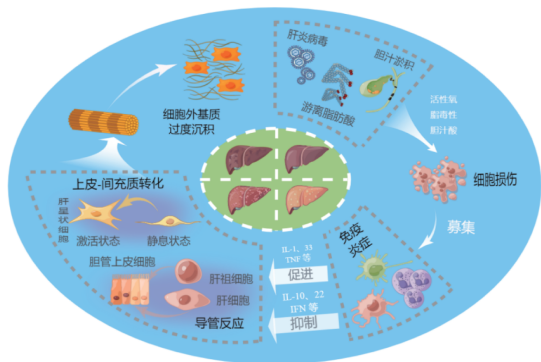


图1 肝纤维化的病理学机制

基金项目 国家自然科学基金资助项目(92046014)

作者简介 翁飞鸿(2001-),男,学士在读;通信作者:李卫东,E-mail:liweidong98@tjmu.edu.cn。

## 1 致病因素

肝纤维化的发生往往与病毒感染(如HBV、HCV)、NAFLD、非酒精性肝炎(NASH)、过量酒精摄入、代谢异常、胆汁淤积等因素相关<sup>[2]</sup>。除炎症外,各类致病因素在肝纤维化发生过程中存在自己特殊的纤维化激活方式。HBV通过免疫级联反应诱导免疫抑制细胞,从而加快肝纤维化的进展。其作用机制可能与HBV e抗原抑制Toll样受体2-核因子 $\kappa$ B介导的细胞因子分泌有关。HBV感染能够激活巨噬细胞并促进HSCs活化,从而加剧纤维化的发生和发展<sup>[5]</sup>。HCV感染肝细胞后会引发转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )的过度激活。该过程与活性氧簇(ROS)引起的细胞氧化级联损伤密切相关<sup>[6]</sup>。NAFLD和NASH往往会出现低密度脂蛋白聚集引起的脂肪样变表现。当低密度脂蛋白聚集引起的脂毒性超过代谢能力时,则会导致肝脏再生和凋亡异常,并进一步促进和加剧纤维化的发展过程<sup>[7]</sup>。由于肝脏是体内代谢中心,机体代谢异常也常表现为肝脏代谢失调并进一步加重肝纤维化进程。除上述NAFLD和NASH外,ALD和代谢综合征均与代谢异常相关。而上述疾病的共同点除肝脏甘油三酯和极低密度脂蛋白的增高外,遗传风险位点——脂肪素样磷脂酶结构域3和跨膜6超家族成员2基因突变引起的遗传易感性以及miRNA的异常在纤维化发生、发展的“多次打击学说”中占据重要地位<sup>[8]</sup>。胆汁淤积性肝病的主要病理变化为反应性胆管增生和肝细胞转分化,通常称之为导管反应(ductular reaction, DR)。肥大细胞的浸润损伤和TGF- $\beta$ 激活在DR中发挥着核心作用<sup>[9]</sup>。

## 2 发病机制

在肝脏受到各类致病因素的作用后,机体率先

出现免疫细胞的聚集和炎症的激活<sup>[7]</sup>。随着病情进展,开始出现纤维化的核心病理改变——上皮间充质转化(EMT)为主的细胞转化,从而导致 ECM 的过度沉积<sup>[10]</sup>。在细胞损伤的全过程中,细胞脂噬、凋亡对疾病发生、发展同样发挥了极为重要的作用<sup>[11-12]</sup>。根据现有的研究结果,笔者将发病机制总结为免疫炎症激活、细胞转化、脂噬与调节性死亡。三者 in 发病过程中各自发挥作用且不存在先后顺序,相互作用共同导致纤维化的发生、发展。

**2.1 炎症和免疫激活** 在发病早期,炎症推动疾病的发展并发挥修复作用。随着机体炎症与抗炎症的平衡失调,逐步引发了肝脏纤维化<sup>[13]</sup>。在 NAFLD 发展到 NASH 的过程中,其最主要的病理学改变是小叶炎症和肝细胞气球样变。不论是脂肪变性引起的脂毒性或是 ROS 导致的氧化应激,其最终都会导致肝细胞坏死和凋亡并引发炎症级联反应<sup>[7]</sup>。在病毒性肝炎发病过程中,干扰素基因刺激因子会促进非实质细胞产生干扰素(IFN)并启动促炎因子。其目的是抑制病毒的复制和组装,同时可导致结缔组织增生和肝细胞结构功能紊乱等病理学表现<sup>[14]</sup>。

免疫炎症因子通过结合细胞表面受体来激活或抑制信号通路传递,进而调控肝纤维化各病理阶段的发生和发展。多种免疫炎症因子参与纤维化调控,白细胞介素(IL)是免疫调控的关键环节。其中 IL-6、8、18 等发挥促纤维化作用,IL-22、24 等发挥抗纤维化作用<sup>[15]</sup>。与此同时,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )调控基质金属蛋白酶(MMP)-9 的表达,从而促进 ECM 重塑<sup>[16]</sup>。肝纤维化相关信号通路极为复杂并相互影响,研究最为明确的是 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路。TGF- $\beta$  与 TGF- $\beta$ 2 受体结合后,与 TGF- $\beta$ 1 形成异源二聚体后发生磷酸化,然后使得 Smad2 和 Smad3 丝氨酸残基磷酸化并与 co-Smad4 一同进入细胞核内,调节促纤维化基因转录。在慢性肝炎中 TGF- $\beta$  过量表达。相反,Smad6、7 等负向调节因子能够抑制 TGF- $\beta$  的促纤维化作用<sup>[17]</sup>。除 TGF- $\beta$  通路外,血小板生长因子可介导磷脂酰肌醇 3-激酶-丝氨酸/苏氨酸激酶信号,调节内质网应激<sup>[18]</sup>;Janus 激酶可激活信号转导和转录激活因子,启动纤维化<sup>[19]</sup>,以上多种信号调控的综合效应激活 HSCs 的增殖,最终共同促进纤维化的发展。

**2.2 细胞转化** EMT 的基本变化为上皮细胞失去细胞极性和黏附性,进而转化为迁移和增殖能力都显著增加的间充质细胞<sup>[10]</sup>。肝纤维化的主要病理变化为 ECM 的过度沉积,而 ECM 的代谢失调根本来源是肌成纤维细胞的过度增殖并过度合成各类胶

原蛋白质<sup>[1]</sup>。肝肌成纤维细胞主要来源于活化的 HSCs、经过 EMT 的肝细胞和胆管细胞以及骨髓来源的肌成纤维细胞<sup>[10]</sup>。因此,现有研究认为 EMT 在肝纤维化病理学过程发挥重要作用。同时有研究表明,除肝细胞和胆管细胞存在 EMT 现象外,HSCs 的活化过程也与 EMT 激活存在一定关联性。当 HSCs 从静止状态进入活化状态后积极参与 ECM 合成,主要成分包括 I、III 型胶原蛋白,纤连蛋白和蛋白多糖等<sup>[20]</sup>。同时,HSCs 增加 I 型胶原蛋白合成和 ECM 沉积,进一步促进 EMT 的发展<sup>[7]</sup>。尽管 EMT 并非不可逆的病理变化,但若慢性炎症的刺激作用与 HSCs 活化得不到改善,ECM 的过度积累最终会引起肝硬化甚至肝癌的发生<sup>[20]</sup>。除经典的促纤维化通路,如 TGF- $\beta$ /Smad<sup>[21]</sup> 对肌成纤维细胞的转变发挥重要促进作用外,细胞外信号调节激酶通过丝裂原活化蛋白激酶维持肝肌成纤维细胞的增殖和存活,对 EMT 的发生、发展也发挥重要作用<sup>[22]</sup>。

通常认为在慢性损伤过程中,分别出现肝祖细胞(HPCs)、肝细胞的胆管分化与胆管上皮细胞增殖,二者共同参与肝脏再生修复过程<sup>[9]</sup>。已知 CK7 和 CK19 是胆管细胞标志物,在 DR 过程中 HPCs 和肝细胞会向表达 CK7 的混合细胞表型转化。因此根据 CK 阳性细胞比例可以对 DR 的发展情况和 NASH 病情程度进行分级<sup>[23]</sup>。尽管目前普遍认同 EMT 在肝纤维化发生过程中发挥重要作用,但 DR 对肝纤维化的促进作用也不可小觑。局部炎症浸润微环境通过释放炎症介质和促纤维化因子激活 HSCs 并诱导 PHCs 分化,进而通过 DR 引发进行性纤维化的发生<sup>[24]</sup>。在 DR 促进肝纤维化发生的过程中,Notch 信号通路发挥关键作用。其能促进 HPCs 分化为胆道谱系细胞,同时激活窦内皮细胞和 HSCs。同时,Notch 通路通过叉头框蛋白 O1 介导的胰岛素抵抗和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白介导的固醇调节原件结合蛋白 1c 抑制脂代谢,从而导致 NAFLD 的快速进展<sup>[25]</sup>。与 EMT 不同的是,Hippo/YAP 和肝细胞生长因子/细胞间质上皮转化因子(HGF/c-Met)信号通路在 DR 中高度激活。Hippo 能够导致 YAP 磷酸化,然后调控 NAFLD 发生过程中的代谢通路,同时 YAP 驱动的转录过程对于肝细胞重编程为 HPCs 至关重要<sup>[26]</sup>。肝细胞生长因子通过特异性结合 c-Met 后,促进细胞再生功能进而抑制 DR 的发生<sup>[27]</sup>。此外,经典的纤维化通路 TGF- $\beta$ /Smad、Wnt/ $\beta$ -catenin 均会参与 DR 且相互影响,最终促进纤维化的发生<sup>[9]</sup>。

**2.3 脂噬与细胞调节性死亡** 脂肪肝形成的“二次打击”学说认为,体内脂代谢失衡引起肝细胞内游



离脂肪酸(FFA)堆积为“第一次打击”。若继续出现炎症或胰岛素抵抗,“第二次打击”会导致肝细胞出现脂质堆积、气球样变等病理征象,同时引发小叶炎症和纤维化<sup>[8]</sup>。自噬是贯穿于肝脏代谢废物清除过程中不可或缺的过程,由溶酶体介导的脂代谢过程又可称作脂噬。其在脂肪性肝病中具有特殊作用<sup>[1]</sup>。HSCs是肝内维生素A(VitA)的主要储存库,静息状态下VitA能够结合FFA并保持稳定状态。这种稳定状态会在炎症因子的刺激作用下发生改变。脂噬作用介导的大量FFA $\beta$ 氧化,为纤维化发生过程中的HSCs提供了活化所必需的能量<sup>[28]</sup>。从NAFLD到NASH,ROS的形成、危险/损伤相关分子模式(DAMPs)等脂质负荷过高产生的细胞代谢失调产物不断激活脂噬过程。最终,脂噬引发的HSCs过度激活,促进了ECM的过度沉积并加速肝纤维化进程<sup>[11]</sup>。

除脂代谢外,溶酶体介导的肝细胞调节性细胞死亡(RCD)在肝纤维化中也发挥重要作用。RCD通常包括细胞凋亡、坏死性凋亡、自噬性死亡、焦亡和铁死亡等不同形式。肝细胞凋亡主要是内外触发因素激活Caspase-3、7,进而引发蛋白质水解、核碎裂和细胞凋亡<sup>[29]</sup>。RCD所引起的炎症远小于坏死,可能和Caspase-8介导的NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3炎症小体的抑制功能和乳铁蛋白等炎症抑制蛋白的释放有关<sup>[30]</sup>。面对代谢失调、炎症等因素诱发的线粒体功能障碍和内质网应激(ERS),肝细胞会自发出现针对自噬作用、焦亡和铁死亡等RCD的调节机制。其分别从去除细胞内坏死物质、调节肝细胞旁分泌以减轻炎症和抑制脂质氧化的铁代谢异常等角度,保护肝细胞正常功能<sup>[12]</sup>。此外,面对HBV和HCV引起的ERS,TNF、Bcl-2、p53和核因子- $\kappa$ B信号通路可调节细胞凋亡,死亡受体会吸引细胞毒T细胞靶向清除肝细胞。尽管细胞毒性T细胞会通过可控的凋亡方式尽量减轻局部炎症,但长期损伤所需的高水平抗原可使T细胞耗竭,后者是导致纤维化的重要因素<sup>[31]</sup>。

### 3 肝纤维化的诊疗研究进展

3.1 肝纤维化的诊断 得益于影像技术的发展和生物标志物的明晰,肝纤维化的非侵入性诊断逐渐进入人们的视角<sup>[4]</sup>。部分学者提出纤维化的血清标志物具有一定提示作用,但相关诊断标准尚不明确<sup>[32]</sup>。瞬时弹性成像技术在识别门静脉高压、肝纤维化筛查和肝硬化诊断中具有广阔的临床应用前景<sup>[4]</sup>。

#### 3.2 肝纤维化的治疗进展

3.2.1 病因治疗 研究表明,体重持续减轻超过10%的NAFLD患者肝组织学变化得到有效改善,其

中45%的患者肝纤维化症状消退<sup>[33]</sup>。另有研究表明,控制体内代谢紊乱对于改善肝脂肪样变和缓解肝纤维化具有重要辅助作用。其中,他汀类药物和依折麦布等药物能控制高脂血症,改善肝内脂代谢紊乱,罗格列酮和吡格列酮等药物通过改善机体糖代谢进而调控肝内脂代谢紊乱<sup>[34]</sup>。因此,积极控制代谢紊乱对于肝纤维化的治疗有重要作用。目前,随着预防观念和及早治疗意识的普及,病毒性肝炎引起的肝纤维化正在逐渐减少<sup>[2]</sup>。针对肝纤维化引起的胆汁淤积的治疗也得到了突破性进展,以奥贝胆酸为代表的FXR激动剂在调节胆汁酸合成和控制糖异生中发挥了较好的效果,大大提高了存在胆汁淤积症状的肝纤维化患者愈后状况<sup>[35]</sup>。

3.2.2 抗炎治疗 免疫细胞和炎症在肝纤维化的发病过程中发挥了不可替代的作用。因此,及早抗炎治疗应作为一个基本抗纤维化治疗方法<sup>[13]</sup>。抗炎治疗通过调节特异性和非特异性免疫进而发挥作用。已知,最早激活的免疫细胞是肝内Kupffer细胞,随后其被单核来源的巨噬细胞取代。目前研究发现该过程受CCR-2、5驱动。苯扎西平等CCR2、5抑制剂可通过抑制免疫细胞募集和激活,改善肝纤维化<sup>[34]</sup>。此外,利用IFN- $\gamma$ 处理后,调节性T细胞和巨噬细胞增加,在动物模型中也表现出了抗纤维化作用<sup>[36]</sup>。与病因治疗不同,针对经典炎症通路的肝纤维化治疗方法在临床研究中的改善效果与动物实验相差甚远。此外,肠道免疫屏障疗法也是一类热点抗炎治疗方法。其基本原理是通过纠正肠道微生物群体从而避免有毒细菌代谢产物和炎症因子的释放,进而减少肝内脂质积累和炎症水平<sup>[1]</sup>。从发病机制层面看来,抗炎治疗是极为重要的,但其是否需要联合用药、是否存在特异的作用位点仍需要进一步探索。

3.2.3 特异性治疗 半乳糖凝集素-3作为NASH的特异性激活分子,会导致晚期脂肪氧化终产物和糖基化产物在肝内聚集,临床研究发现belapectin可通过抑制该靶点明显改善门脉高压并发挥高效的抗纤维化作用<sup>[34]</sup>。水尼酮和氢尼酮等药物能够特异性靶向TGF- $\beta$ -Smad信号通路,从而抑制HSCs的激活,进而减缓ECM的过度沉积<sup>[35]</sup>。此外,增加组织金属蛋白酶抑制剂表达,特异性抑制MMP能重塑ECM,从而为其他治疗方式逆转纤维化提供先决条件<sup>[7]</sup>。由于肝纤维化涉及众多的致病因素和发病机制,根据患者发病特点进行个性化慢性肝纤维化管理具有重要的临床意义。

3.2.4 干细胞治疗 目前治疗肝纤维化的干细胞

来源主要是间充质干细胞。已有研究结果显示,干细胞发挥了极好的治疗效果且并未表现出明显不良反应。干细胞治疗的作用机制核心是归巢到受损部位进而分化为肝细胞样细胞,减少濒死细胞<sup>[37]</sup>。与此同时,间充质干细胞不直接抑制 HSCs 的活化而是通过下调免疫细胞和免疫调节因子活性、诱导调节性 T 细胞增殖和抑制非特异性等方式抑制肝内免疫反应,从而减轻肝内炎症<sup>[36]</sup>。此外,间充质干细胞衍生的细胞外囊泡能通过增加谷胱甘肽过氧化物酶介导的抗氧化作用减少 ROS,这对于 NAFLD 等代谢异常引起的疾病具有重要作用<sup>[38]</sup>。尽管间充质干细胞的抗纤维化特性得到了广泛的证实,其归巢效率和效应分子分泌能力是限制其发挥作用的关键。研究发现,间充质干释放的细胞外囊泡(包含非编码 RNA、生长调节因子等活性物质)能够发挥与干细胞相似的 EMT 抑制作用并能够有效改善肝纤维化。基于易储存、可反复给药等优势,肝细胞活性物质相关的治疗方法受到了研究者的追捧<sup>[38]</sup>。但其作用机制和有效性、可靠性仍需进一步探索。未来,间充质干细胞及其外泌体等方法可能逐渐成为急性或慢性肝损伤的一般治疗方式<sup>[37]</sup>。

## 6 结论

纵观肝纤维化的研究历程,各类致病因素引起肝纤维化的机制各有不同<sup>[1]</sup>。但随着对各类疾病病理学过程的明晰和信号调控通路的确定,疾病的预防和治疗取得了一定的效果。然而目前的治疗手段更多集中于疾病发展的单一过程或通路,且对机体其他功能的影响也比较广泛。期待更多纵向研究能够关注综合治疗,进而弥补这一缺陷。此外,目前代谢性疾病引起的肝纤维化占比逐渐增加<sup>[2]</sup>。希望人们能够逐渐重视代谢性疾病对身体的影响,在疾病前期和长期控制过程中尽量减轻肝脏负担。

## 参考文献:

- [1] GINÈS P, KRAIG A, ABRALDES J G, et al. Liver cirrhosis[J]. *Lancet*, 2021, 398(10308): 1359–1376.
- [2] MOON A M, SINGAL A G, TAPPER E B. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(12): 2650–2666.
- [3] PAIK J M, GOLABI P, YOUNOSSI Y, et al. Changes in the global burden of chronic liver diseases from 2012 to 2017: the growing impact of NAFLD[J]. *Hepatology*, 2020, 72(5): 1605–1616.
- [4] SMITH A, BAUMGARTNER K, BOSITIS C. Cirrhosis: diagnosis and management [J]. *Am Fam Physician*, 2019, 100(12): 759–770.
- [5] LI T Y, YANG Y, ZHOU G, et al. Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: a review[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(27): 3527–3537.
- [6] KHATUN M, RAY R B. Mechanisms underlying hepatitis C virus-associated hepatic fibrosis[J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1249.
- [7] KUMAR S, DUAN Q, WU R, et al. Pathophysiological communication between hepatocytes and non-parenchymal cells in liver injury from NAFLD to liver fibrosis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 176: 113869.
- [8] SOTO-ANGONA Ó, ANMELLA G, VALDÉS-FLORIDO M J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) as a neglected metabolic companion of psychiatric disorders: common pathways and future approaches[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 261.
- [9] SATO K, MARZIONI M, MENG F, et al. Ductular reaction in liver diseases: pathological mechanisms and translational significances [J]. *Hepatology*, 2019, 69(1): 420–430.
- [10] YU K, LI Q, SHI G, et al. Involvement of epithelial-mesenchymal transition in liver fibrosis[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2018, 24(1): 5–11.
- [11] FILALI-MOUNCEF Y, HUNTER C, ROCCIO F, et al. The ménage à trois of autophagy, lipid droplets and liver disease[J]. *Autophagy*, 2022, 18(1): 50–72.
- [12] SHOJAIE L, IORGA A, DARA L. Cell death in liver diseases: a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9682.
- [13] PEISELER M, SCHWABE R, HAMPE J, et al. Immune mechanisms linking metabolic injury to inflammation and fibrosis in fatty liver disease—novel insights into cellular communication circuits[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(4): 1136–1160.
- [14] CHEN C, YANG R X, XU H G. STING and liver disease[J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56(8): 704–712.
- [15] KISSELEVA T, BRENNER D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3): 151–166.
- [16] BERINGER A, MIOSEC P. IL-17 and TNF- $\alpha$  co-operation contributes to the proinflammatory response of hepatic stellate cells [J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 198(1): 111–120.
- [17] DEWIDAR B, MEYER C, DOOLEY S, et al. TGF- $\beta$  in hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis—updated 2019[J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1419.
- [18] ZUO L, ZHU Y, HU L, et al. PI3-kinase/Akt pathway-regulated membrane transportation of acid-sensing ion channel 1a/calcium ion influx/endoplasmic reticulum stress activation on PDGF-induced HSC activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(6): 3940–3950.
- [19] GROHMANN M, WIEDE F, DODD G T, et al. Obesity drives STAT-1-dependent NASH and STAT-3-dependent HCC[J]. *Cell*, 2018, 175(5): 1289–1306.
- [20] FABREGAT I, CABALLERO-DÍAZ D. Transforming growth factor- $\beta$ -induced cell plasticity in liver fibrosis and hepatocarcinogenesis [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 357.
- [21] OH S H, SWIDERSKA-SYN M, JEWELL M L, et al. Liver regeneration requires Yap1-TGF $\beta$ -dependent epithelial-mesenchymal transition in hepatocytes [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2): 359–367.
- [22] FOGLIA B, CANNITO S, BOCCA C, et al. ERK pathway in activated, myofibroblast-like, hepatic stellate cells: a critical signaling crossroad sustaining liver fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2700.
- [23] DHINGRA S, MAHADIK J D, TARABISHY Y, et al. Prevalence and clinical significance of portal inflammation, portal plasma cells, in-

- terface hepatitis and biliary injury in liver biopsies from patients with non-alcoholic steatohepatitis [J]. Pathology, 2022, 54(6): 686–693.
- [24] KYRITSI K, KENNEDY L, MEADOWS V, et al. Mast cells induce ductular reaction mimicking liver injury in mice through mast cell-derived transforming growth factor beta 1 signaling[J]. Hepatology, 2021, 73(6): 2397–2410.
- [25] CHEN Y, GAO W K, SHU Y Y, et al. Mechanisms of ductular reaction in non-alcoholic steatohepatitis[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(19): 2088–2099.
- [26] PLANAS-PAZ L, SUN T, PIKIOLEK M, et al. YAP, but not RSPO-LGR4/5, signaling in biliary epithelial cells promotes a ductular reaction in response to liver injury[J]. Cell Stem Cell, 2019, 25(1): 39–53.
- [27] ZHAO Y, YE W, WANG Y D, et al. HGF/c-Met: a key promoter in liver regeneration [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 808855.
- [28] LUCANTONI F, MARTINEZ-CEREZUELA A, GRUEVSKA A, et al. Understanding the implication of autophagy in the activation of hepatic stellate cells in liver fibrosis: are we there yet? [J]. J Pathol, 2021, 254(3): 216–228.
- [29] SCHWABE R F, LUEDDE T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(12): 738–752.
- [30] VISALLI M, BARTOLOTTA M, POLITO F, et al. miRNA expression profiling regulates necroptotic cell death in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Oncol, 2018, 53(2): 771–780.
- [31] ZHENG M, TIAN Z. Liver-mediated adaptive immune tolerance [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2525.
- [32] JOSEPH J. Serum marker panels for predicting liver fibrosis – an update [J]. Clin Biochem Rev, 2020, 41(2): 67–73.
- [33] PATERNOSTRO R, TRAUNER M. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Intern Med, 2022, 292(2): 190–204.
- [34] KUMAR V, XIN X, MA J, et al. Therapeutic targets, novel drugs, and delivery systems for diabetes associated NAFLD and liver fibrosis[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 176: 113888.
- [35] ZHAO M, WANG L, WANG M, et al. Targeting fibrosis, mechanisms and clinical trials[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 206.
- [36] TAKEUCHI S, TSUCHIYA A, IWASAWA T, et al. Small extracellular vesicles derived from interferon- $\gamma$  pre-conditioned mesenchymal stromal cells effectively treat liver fibrosis[J]. NPJ Regen Med, 2021, 6(1): 19.
- [37] HU C, WU Z, LI L. Mesenchymal stromal cells promote liver regeneration through regulation of immune cells[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(5): 893–903.
- [38] BRUNO S, CHIABOTTO G, CAMUSSI G. Extracellular vesicles: a therapeutic option for liver fibrosis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12): 4255.

(2023-01-17 收稿)

·读者·作者·编者·

## 《天津医科大学学报》对医学符号的使用说明

统计学符号不论用哪种字母,也不论大写或小写一律都用斜体。要注意区分拉丁字母和希腊字母。例如均数的符号是英文  $\bar{x}$ , 卡方的符号是希腊字母  $\chi^2$ , 自由度的符号是希腊文“ $\nu$ ”, 样本的相关系数是英文“ $r$ ”。

化学元素及核素在医学写作时一般多采用符号,都是拉丁字母正体大写。离子态是在右上角用数字加“-”或“+”表示。例如  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{P}^{3-}$  等等,不采用  $\text{Ca}^{++}$ 、 $\text{P}^{--}$ 、 $\text{Al}^{+3}$ 、 $\text{O}^{-2}$  表示。核素的核子素(质量数)应写在元素符号的左上角,例如  $^{131}\text{I}$ 、 $^{32}\text{P}$ 。表示激发状态的  $m$  写在右上角,例如:  $^{99}\text{Tc}^m$ 、 $^{133}\text{In}^m$ 。在科技论文和专著中不应写核素的中文名称,即不能写成  $^{131}$  碘、 $^{133}$  铟 $^m$  等。

近几年分子生物学发展很快,并已渗透到许多学科,大多数分子生物学名词术语的符号已有统一的确定形式,要对符号的来源及其内涵有深刻的了解,使用时不致发生错误,例如:RNA 有 rRNA(ribosomal RNA)、tRNA(transfer RNA)、mRNA(messenger RNA)3 类。r、t、m 是表示类型的符号应小写,RNA 应大写。

本刊编辑部