·综述·

丙型肝炎肝纤维化进展影响因素及标志物研究进展

张麒[1] 马臻[2]

【摘要】丙型肝炎是丙型肝炎病毒（HCV）感染引起的常见传染性疾病。据世界卫生组织统计，全球约有5 800万例慢性丙型肝炎患者，每年约150万新发感染病例。直接抗病毒药物虽然可治愈丙型肝炎，但因该病发展隐匿，部分患者发现患病时已经进展到肝纤维化阶段，甚至是肝硬化、肝癌。早期肝纤维化可通过药物逆转，但仍有部分肝纤维化患者在药物治疗获得持续的生物化学和病毒学应答后仍可进展，预后不佳，因此研究丙型肝炎肝纤维化进展的影响因素具有重要意义。在丙型肝炎肝纤维化早期进行诊断、干预和治疗是临床工作的重要内容，但目前诊断肝纤维化的指标存在一定局限性，血清标志物对丙型肝炎肝纤维化早期诊断并不灵敏，因此迫切需要新的生物学标志物辅助临床诊断，旨在肝纤维化早期进行干预和治疗。本文从宿主、病原体和外部因素3个方面总结丙型肝炎肝纤维化进展的主要影响因素，并阐述与丙型肝炎肝纤维化程度相关的生物标志物研究进展，为丙型肝炎肝纤维化早期诊断、干预以及延缓进展提供一定依据。

【关键词】肝炎，丙型；肝纤维化；影响因素；标志物

Progress on influencing factors and biomarkers for hepatic fibrosis progression of hepatitis C

Zhang Qi[1], Ma Zhen[2]. [1]Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China; [2]Health Management Center, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China

Corresponding author: Ma Zhen, Email: mazhen1972@163.com

【**Abstract**】Hepatitis C is a common infectious disease caused by hepatitis C virus (HCV) infection. According to the World Health Organization, there are approximately 58 million cases of chronic hepatitis C worldwide, with about 1.5 million new infected cases each year. While direct-acting antiviral agents can make hepatitis C a curable disease, which often progresses silently, and some patients discover the disease when it has already advanced to the stage of liver fibrosis, or even liver cirrhosis and liver cancer. Early-stage liver fibrosis can be reversed with medication, but in some patients, fibrosis can still progress despite achieving sustained biochemical and virological responses to drug treatment, leading to a poor prognosis. Therefore, it is crucial to study the factors that influence the progression of the liver cirrhosis of patients with hepatitis C. Early diagnosis, intervention and treatment of liver fibrosis caused by hepatitis C are all important aspects of clinical practice. However, currently available indicators for diagnosing liver fibrosis have certain limitations. Serological markers are not sensitive enough for early diagnosis of liver fibrosis in hepatitis C, thus there is an urgent need for new biological markers to assist in clinical diagnosis and enable early intervention and treatment of liver fibrosis. This article summarizes the main influencing factors of liver fibrosis in hepatitis C progression from three aspects: host, pathogen and external factors. It also elucidates the research progress of biomarkers associated with the staging of liver fibrosis in hepatitis C, providing reference for early diagnosis, intervention and delayed progression of liver fibrosis caused by hepatitis C.

【**Key words**】Hepatitis C; Liver fibrosis; Influencing factor; Biomarker

丙型肝炎是丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）感染引起的常见传染性疾病。HCV通过影响宿主细胞脂质和蛋白质合成代谢、干扰抗病毒信号转导通路以及改变免疫反应等途径实现持续感染，使肝炎进一步发展为肝硬化或肝细胞癌。世界卫生组织2023年最新发布的报道中提到，全球约有5 800万例慢性丙型肝炎患者，每年约150万新发感染病例，2019年有29万人死于丙型肝炎相关肝硬化或肝细胞癌[1]。目前丙型肝炎的治疗已经进入了直接抗病毒药物的时代，此类药物治疗率高，不良反应少，可以说丙型

DOI：10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.01.001

基金项目：2022年度自治区卫生健康科技计划项目（No. 202202176）；内蒙古医科大学联合项目（No. YKD2023LH044）

作者单位：010050 呼和浩特市，内蒙古医科大学[1]；010050 呼和浩特市，内蒙古医科大学附属医院健康管理中心[2]

通信作者：马臻，Email：mazhen1972@163.com

肝炎已经成为了一种可治愈的疾病。但因丙型肝炎发展隐匿，大部分患者发现HCV感染时疾病已经进展为肝硬化或肝细胞癌，还有部分患者经过药物治疗实现持续的病毒学应答后肝纤维化仍在加重，因此研究丙型肝炎肝纤维化进展的影响因素并提前干预至关重要。

目前已有研究认为宿主因素（感染HCV时的年龄、感染持续时间、男性、代谢紊乱、非酒精性肝病）、病毒因素（病毒载量、基因型、合并其他病毒感染）以及外部因素（饮酒、吸烟、吸毒和铁过载）等均与肝纤维化快速进展有关[2]。目前检测肝纤维化的非侵入性标志物有天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate amino transferase，AST）和血小板比率指数（aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index，APRI）、肝纤维化-4指数（liver fibrosis index based on 4 factors，FIB-4）和肝弹性检测值，但这些指标对肝纤维化程度的诊断效能不如肝硬化准确，易受其他因素的影响，且当评价结果与影像学结果不一致时还需肝组织活检进一步明确。因此，深入对肝纤维化特异性标志物的研究对提高疾病早期诊断率必要且有意义。本文总结丙型肝炎疾病进展的主要影响因素以及目前具有临床应用前景的生物学标志物，为提高丙型肝炎肝纤维化早期诊断率、改善预后以及随访监测提供一定参考。

一、丙型肝炎肝纤维化进展的影响因素

关于促进丙型肝炎肝纤维化进展的影响因素，以下将从宿主、病原体以及外部因素分别阐述。

肝纤维化进展的危险性已被证实与感染HCV时年龄相关，即便缩短感染的持续时间，患者感染HCV时年龄越大肝纤维化进展的危险性越大[3]。陈晓倩[4]随访研究表明，年龄＜ 45岁为肝纤维化进展的危险因素。有研究通过对丙型肝炎患者的感染持续时间统计分析，发现感染持续时间＞20年为进展为肝硬化的独立危险因素[5]。上述影响因素可能与肝细胞的持续被破坏及纤维增生修复、肝线粒体容量及血流量下降以及免疫系统功能减弱等相关。男性HCV自我清除能力弱于女性，国内外相关研究均可证实这一结论[6-7]。在持续HCV感染的人群中，当年龄、感染持续时间、饮酒和代谢等变量被统一后，男性患者中发展为晚期肝纤维化的人数是女性的2倍[8]，这可能是因男性缺少可提高免疫功能的雌性激素，这对HCV清除与复制有一定影响[9]。脂肪肝会加重HCV所致的脂肪积累，在正常情况下，肝细胞将脂肪酸储存为甘油三酯发挥保护作用，而脂肪酸过量，甘油三酯已达到饱和，剩余的脂肪酸形成毒性脂质代谢物如神经酰胺，二酰基甘油和溶血磷脂酰胆碱和氧化胆固醇代谢物[10]。这些有毒代谢物刺激细胞产生活性氧，例如超氧阴离子（O_2^-）、过氧化氢（H_2O_2）和羟自由基（HO^-），进一步导致细胞膜磷脂氧化分解，溶酶体水解酶释放，蛋白质被氧化修饰，同时过剩的活性氧作为信号分子激活相应信号通路和氧化还原敏感转录因子，促发其他致炎细胞释放自由基，包括Kupffer细胞、免疫细胞和肝星状细胞（hepatic stellate cell，HSC）。HSC不断被激活，产生Ⅰ型、Ⅲ型和Ⅳ型胶原蛋白、层粘连蛋白和蛋白聚糖和转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）发挥纤维化作用[11]。糖尿病不仅是慢性丙型肝炎的晚期并发症，还是肝纤维化进展的独立危险因素[12]。患者体内的胰岛素抵抗使肝脏和肌肉中胰岛素介导的葡萄糖摄取能力下降，糖异生机制启动，脂肪分解，脂肪酸大量形成，脂毒性与胰岛β细胞损伤相互作用，炎性因子被释放，协同高血糖所致的糖毒性，共同上调促纤维化细胞因子的表达，促进肝纤维化[13]。

一项关于慢性丙型肝炎发展至肝硬化危险因素的回顾性研究表明，通过输血感染的丙型肝炎患者发展为肝硬化的时间较其他途径短[14]。一项国内随访研究也同样支持这一观点，研究发现由输血途径感染HCV到发展至肝硬化的时间为7～24年，至肝癌为18～22年，由其他途径感染发展至肝硬化的时间为15～21年，发展至肝癌时间不详[15]。但进一步分析发现，经输血感染者体内HCV基因型以基因1b型为主，其他途径以3b、6a为主，1b型HCV不易被清除，感染持续时间更久，肝损害更为严重[16]。由于输血是HCV感染的主要途径，且丙型肝炎患者的基因型大部分为1b型，故有人认为感染途径与感染的HCV基因型及纤维化进展间并无关系，所以这一结论目前尚存争议。HCV基因型大致分为6型，其中1b型引起的肝细胞坏死性炎症、肝纤维化较其他型更为严重。研究表明1b型HCV是原发性肝癌的独立危险因素，通过对1b型HCV RNA进行序列分析发现1b型较其他型更易出现耐药相关基因变异[17]，这种变异诱导病毒逃避免疫攻击而大量复制和使机体对抗病毒药物的反应性下降，最终造成肝细胞功能与结构被破坏，大量炎症因子和氧化应激产物被释放，HSC活化，纤维蛋白分泌增加，纤维化程度进展。合并其他病毒感染如人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）、乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）也会加快肝纤维化的进程。HIV和HCV合并感染中进行性肝纤维化的发病机制复杂，主要表现为HCV载量升高、细胞免疫改变以及促炎和促纤维化细胞因子升高[18]。HIV感染诱导的免疫抑制和$CD4^+$ T细胞耗竭引起持续的免疫激活，Kupffer细胞和HSC直接受到刺激分泌促纤维化细胞因子或胶原蛋白。此外，HIV感染导致$CD4^+$ T和$CD8^+$ T细胞反应减弱，使HCV持续存在并大量复制。有研究认为HIV导致的肠道细菌异位也与肝脏炎症反应有关[19]。HBV和HCV合并感染时二者抑制彼此复制，但在诱发基因恶变和促进肝病进展上协同作用。先前研究已经证明，HCV通过HSC和肝细胞表达的转化生长因子β-1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）诱导肝纤维化[20]，而HBV感染会增加肝脏TGF-β1的转录和翻译，通

过TGF-β1信号转导通路促进肝纤维化[21]。

有研究将HCV RNA暴露在乙醇溶液中，发现4 h内HCV RNA变异率提高了18～48倍，NS5A突变检出率增加，乙醇极大程度上增加了HCV RNA序列的异质性[22]。乙醇代谢可产生乙醛、活性氧、活性氮和脂质过氧化物，减少了还原型谷胱甘肽[23]，加之病毒本身诱导的氧化应激，细胞内氧化还原反应失衡，大量HCV RNA被诱导变异。除此以外，乙醇及其代谢产物还可以通过改变细胞代谢和信号转导通路影响病毒复制的细胞内环境，帮助病毒适应。长时间吸烟、吸毒的患者被感染后发生肝硬化的危险性是其他患者的10倍以上，可能与炎症反应和免疫抑制相关。铁离子参与许多新陈代谢如DNA合成、氧运输和能量产生等，HCV感染和饮酒通过干扰铁调素表达相关信号转导通路（STAT3、MAPK和BMP/SMAD）抑制铁调素的表达引起铁过载，铁过载与炎症因子、活性氧相互影响，促使肝纤维化及癌变[24]。

二、丙型肝炎肝纤维化的生物标志物

肝纤维化程度主要通过肝组织活检确定，但因其侵入性限制了其适用性。目前，瞬时弹性成像是评估肝纤维化最成功的方法之一，具有非侵入性、可重复性和高诊断性等优点，可提供量化的肝硬度估计值。瞬时弹性成像测量的肝脏体积为直径1 cm，长约5 cm的圆柱体，约为经皮肝组织活检体积的100倍。然而，对于肋间隙狭窄、体态肥胖的个体，瞬时弹性成像测量准确性下降。目前已经发现了一系列肝纤维化的血清标志物，分为直接和间接标志物。直接标志物是指参与肝纤维化生成和细胞外基质代谢的分子，如透明质酸和前胶原N-端肽酶；而间接标志物则为反映肝功能的分子，如丙氨酸氨基转移酶、AST和γ谷氨酰转肽酶。临床中直接和间接标志物可以单独使用或组合形成复合评分使用，例如APRI、FIB-4指数和Hepascore评分。然而，这些标志物大多无法准确区分纤维化分期，尤其是早期阶段。故探究丙型肝炎相关肝纤维化进展的其他特异性标志物，对疾病进展精确诊断和提早干预至关重要。

半乳糖凝集素属于哺乳动物凝集素家族，是碳水化合物结合蛋白，通过结合聚糖的乳糖胺，识别细胞表面的N-乙酰乳糖胺残基，在多细胞生物中发挥重要作用，包括生长、发育、分化、细胞间黏附、细胞基质相互作用、细胞凋亡、RNA剪切和肿瘤转移。半乳糖凝集素3（galectin-3，GAL3）不表达于正常肝细胞，而高表达于肝硬化和肝癌细胞。HCV可通过激活HSC GAL3启动子使GAL3自分泌，后者通过MEK1/2-ERK1/2信号通路刺激HSC吞噬、增殖、分化、迁移及分泌[25]。这就意味着如果发现HCV感染者血清GAL3水平增高，可建议患者尽早行抗纤维化治疗，并长期追踪其甲胎蛋白水平与肝脏超声[26]。但目前GAL3相关研究还停留在实验阶段，是否能被纳入预后监测指标以及不同肝纤维化分期所对应的界值尚需临床试验进一步证实。

肝炎病毒与宿主细胞间的相互作用由暴露在人类和病毒细胞表面的聚糖调节。由于人糖蛋白的生物合成和降解主要在肝脏中进行，其次为B淋巴细胞，因此血清蛋白糖基化的变化可能有助于肝脏病理学的诊断。HCV在宿主细胞转录水平进行病毒蛋白的糖基化修饰，掩盖抗原表位，确保自身复制和存活。HCV会导致血清免疫球蛋白G（immune globulin G，IgG）水平升高，这与肝脏慢性炎症高度相关，IgG糖基化在Fcγ受体的分泌、补体活化和早期病毒自发性清除中发挥重要作用[27]。慢性丙型肝炎患者糖基化水平发生逆转，与纤维化程度相关。有研究通过对不同阶段纤维化患者血清IgG糖基化的定量检测发现，糖基化水平随着肝纤维化进展而降低[28]。但目前还不能确定糖基化水平能否预测临床不良结局，尚缺少对晚期肝纤维化患者早期糖基化水平的监测数据，因此还需要进一步研究及长期随访证实这一结论，但该研究为探究肝纤维化血清标志物提供了新的思路。

在细胞免疫系统中，辅助性T细胞1分泌细胞因子如干扰素γ、肿瘤坏死因子α和白细胞介素（interleukin，IL）-2等发挥细胞杀伤作用，而辅助性T细胞2分泌细胞因子如IL-4、IL-5、IL-6和IL-10控制炎症反应的扩大。在慢性HCV感染中，抗炎效应的细胞因子发挥主要作用，各细胞因子在纤维化时均有所升高，但其中IL-4被认为有刺激胶原蛋白合成的作用[29]。IL-4水平在轻度和晚期肝纤维化差异患者中明显，晚期肝纤维化患者基线IL-4水平显著升高，有研究将基线IL-4、年龄、AST和铁蛋白综合起来作为新的肝纤维化评分，与APRI和FIB-4的ROC曲线相比，该评分有较好预测能力[30]。

胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor 1，IGF-1）是一种由肝细胞分泌的多肽，具有胰岛素活性，可与胰岛素竞争受体，发挥胰岛素样代谢作用。糖尿病患者高血糖期间IGF-1释放受到抑制，Stanley等[31]研究已经证实了IGF-1合成障碍与2型糖尿病间的关系。最近研究发现[32-33]，IGF-1与慢性肝病、肝纤维化之间亦存在相关性。Colak等[34]研究发现与无肝纤维化、轻度肝纤维化、非酒精性脂肪肝患者相比，中重度肝纤维化患者IGF-1水平显著降低。Cao等[35]通过比较慢性丙型肝炎组（chronic hepatitis C，CHC）和慢性丙型肝炎合并2型糖尿病组（diabetes mellitus type 2，T2DM）患者的肝硬度值（liver stiffness measurement，LSM）、APRI评分、血清IGF-1和胰岛素抵抗指数（homeostatic model assessment for insulin resistance，HOMA-IR），发现CHC + T2DM患者组LSM、APRI评分和HOMA-IR均显著高于CHC组，而血清IGF-1水平显著低于CHC组，CHC + T2DM组患者血清IGF-1水平与LSM、APRI评分和HOMA-IR呈负相关，这可能提示CHC + T2DM组患

者肝纤维化水平显著高于CHC组，且肝纤维化进展与IGF-1合成受损有关。Helaly等[36]研究也同样证实了这一观点。综上，IGF-1与肝纤维化的形成密不可分，其血清水平或可用于评估肝纤维化程度。

巨噬细胞抑制因子-1（macrophage inhibitory factor-1，MIC-1）是转化生长因子β超家族成员。MIC-1在健康个体的表达水平较低，在病理或应激效应（如炎症和创伤）状态下会升高[37]。MIC-1主要在心脑血管疾病、恶性肿瘤和糖尿病中被广泛研究，但最近一些研究发现了MIC-1在肝炎中的应用前景。Ye等[38]和Myojin等[39]研究发现肝硬化和肝癌患者MIC-1水平显著高于健康人，中重度肝纤维化患者MIC-1水平显著高于轻度肝纤维化患者，其中1b型丙型肝炎患者MIC-1水平与HCV RNA水平呈正相关。进一步研究发现，损伤的肝细胞可直接诱导MIC-1表达，HSC的长期激活也可导致MIC-1大量释放，MIC-1不仅诱导TGF-β1表达，还通过直接调节SMAD2和SMAD3信号通路来诱导细胞外基质胶原蛋白的合成，抑制组织胶原表达和增加合成胶原降解酶抑制剂[40]。MIC-1已被提出可作为评估慢性肝病患者肝纤维化严重程度的新型生物标志物。

血管内皮细胞生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）是内皮细胞特异性丝裂原，具有调节内皮细胞活性与功能、改善血管通透性、促进新血管生成等功能[41]。最新研究证实，在HCV入侵时VEGF能帮助维持肝细胞紧密连接蛋白的完整性，抑制HCV进入细胞[42]。肝细胞损伤、氧化应激、免疫异常以及肝纤维化诱发的微循环障碍和组织缺氧均会上调VEGF的表达。王莉等[41]通过比较不同肝纤维化阶段的VEGF水平，发现VEGF水平随着肝纤维化严重程度而升高，并且将其与其他血管损伤标志物对比，发现VEGF对纤维化的评价有较高的灵敏度和特异性。虽然实验研究存在样本量少的问题，但仍可为临床诊断提供参考。

腱糖蛋白C（tenascin-C，TN-C）是一种由感染和炎症诱导产生、参与调控机体细胞增殖、迁移、黏附、分化和凋亡的细胞外基质蛋白，在HSC活化和迁移中发挥重要作用，并随着HSC活化而积累[43-44]。TN-C可以通过TGF-β1和α9β1整合素信号转导通路增强胶原蛋白表达。其对许多生长因子具有高亲和力，VEGF、TGF-β、IGF和成纤维细胞生长因子等都可诱导其转录或与之结合[45]，在肝纤维化过程中增强炎症和纤维化反应，从而促进肝纤维化进展。赖氨酰氧化酶样蛋白（lysyl oxidase-like，LOXL）是催化胶原蛋白和弹性蛋白在细胞外基质中共价交联的关键酶，TGF-β、血小板衍生生长因子、血管紧张素Ⅱ、维甲酸和成纤维细胞生长因子等均可调节LOXL的表达[46]，LOXL能促进HSC和成纤维细胞向肌成纤维细胞转化，诱导胆管上皮细胞-间叶样细胞转化，后者被认为是肌成纤维细胞的重要来源。正常肝组织只表达LOXL4，Vadasz等[47]研究发现在威尔森病和原发性胆汁性肝硬化患者的肝组织中LOXL2表达显著上调，在乙型肝炎和丙型肝炎相关肝纤维化中在纤维化区域可以检测到肌成纤维细胞等表达的LOXL。Altinbas等[48]也证实LOXL-2和TNC-C在HCV/HIV合并感染的研究参与者中，在轻度或无纤维化的HCV/HIV阳性个体中，这两种标志物均升高。与无/轻度纤维化相比，LOXL-2和TNC-C在中度纤维化个体中显著升高。由于LOXL-2在其他器官纤维化时也呈现高表达，作为非侵入性标志物的特异度不高，但LOXL-2特异性单克隆抗体（AB0023）通过抑制金属氧化酶活性能有效逆转肝纤维化[49]，有较好的临床应用前景。

三、总结及展望

丙型肝炎慢性化率较高，肝纤维化进一步进展为肝硬化或肝癌是丙型肝炎患者死亡的主要原因。众多因素都会影响纤维化进展速度，有些是宿主本身因素，例如年龄、性别等，但病原体及外部环境也发挥重要作用。肝组织活检是肝纤维化分级的金标准，但因其有创性和价格昂贵而不被患者接受，血清学标志物如APRI和FIB4的灵敏度和特异性不高，因此探究新的特异性标志物势在必行，已有研究发现半乳糖凝集素、糖蛋白糖基化水平等血清学指标与丙型肝炎肝纤维化程度的相关性，但仍需要大量临床试验去证实。

综上，去除肝纤维化进展的危险因素，研究发现新的纤维化特异性标志物以及积极抗病毒抗纤维化治疗是提高诊断率、治愈率和改善预后的重要途径。

参 考 文 献

[1] World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and se-xually transmitted infections, 2021[EB/OL]. (2021-07-15) [2023-01-20]. https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077.

[2] Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors[J]. Gastroenterology,2008,134(6):1699-1714.

[3] Bouayad A, Laamiri FZ, Elmoumou L, et al. Prevalence of liver fibrosis and cirrhosis in 699 Moroccan patients with chronic hepatitis C[J]. Pan Afr Med J,2021,12(39):32.

[4] 陈晓倩. 东北某地区丙型肝炎病毒感染者疾病转归调查及影响肝纤维化进展的因素分析[D]. 长春市:吉林大学,2019.

[5] Bakr I, Rekacewicz C, El Hosseiny M, et al. Higher clearance of hepatitis C virus infection in females compared with males[J]. Gut,2006,55(8):1183-1187.

[6] 孔菲. 丙型肝炎病毒自发清除及肝纤维化进展的影响因素[D]. 长春市: 吉林大学,2014.

[7] Shchanitcyna SE, Burnevich EZ, Nikulkina EN, et al. Risk factors of unfavorable prognosis of chronic hepatitis C[J]. Ter Arkh,2019,91(2):59-66.

[8] Nickbakhsh S, McWilliam Leitch EC, Smith S, et al. Geographical

variation in hepatitis C-related severe liver disease and patient risk factors: a multicentre cross-sectional study[J]. Epidemiol Infect,2023,151:e59.

[9] Ruggieri A, Gagliardi MC, Anticoli S. Sex-dependent outcome of hepatitis B and C viruses infections: synergy of sex hormones and immune responses?[J]. Front Immunol,2018,9:2302.

[10] Tanwar S, Rhodes F, Srivastava A, et al. Inflammation and fibrosis in chronic liver diseases including non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C[J]. World J Gastroenterol,2020,26(2):109-133.

[11] Đorđević V, Stanković Đorđević D, Kocić B, et al. The impact of hepatitis C virus genotypes on oxidative stress markers and catalase activity[J]. Oxid Med Cell Longev,2021,2021:6676057.

[12] Ciardullo S, Mantovani A, Ciaccio A, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: A complex bidirectional relationship[J]. Diabetes Res Clin Pract,2022,187:109870.

[13] Ding Y, Li G, Zhou Z, et al. Molecular mechanisms underlying hepatitis C virus infection-related diabetes[J]. Metabolism,2021,121: 154802.

[14] 朱桂晓, 边城. 慢性丙型肝炎发展至肝硬化的临床危险因素分析[J]. 中国社区医师,2015,31(11):44-45.

[15] 周奕, 苏明华, 江建宁, 等. 慢性丙型肝炎患者不同感染途径的临床特点分析及自然病程[J]. 实用医学杂志,2018,34(11):1791-1794, 1799.

[16] Li W, Liang J, An J, et al. Geographic distribution of HCV genotypes and efficacy of direct-acting antivirals in chronic HCV-infected patients in North and Northeast China: A real-world multicenter study[J]. Can J Gastroenterol Hepatol,2022,2022:7395506.

[17] Parczewski M, Kordek J, Janczewska E, et al. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 NS5A resistance-associated variants are associated with advanced liver fibrosis independently of HCV-transmission clusters[J]. Clin Microbiol Infect,2019,25(4):513.

[18] Chen X, Liu X, Duan S, et al. Plasma inflammatory biomarkers associated with advanced liver fibrosis in HIV-HCV-coinfected individuals[J]. Int J Environ Res Public Health,2020,17(24):9474.

[19] Monnig MA, Cohen R, Ramratnam B, et al. HIV infection, HCV coinfection, and alcohol use: associations with microbial translocation and immune activation[J]. Alcohol Clin Exp Res,2019,43(6):1126-1134.

[20] de Brito WB, Queiroz MAF, da Silva Graça Amoras E, et al. The TGFB1-509C/T polymorphism and elevated TGF-β1 levels are associated with chronic hepatitis C and cirrhosis[J]. Immunobiology, 2020,225(5):152002.

[21] Li W, Duan X, Zhu C, et al. Hepatitis B and hepatitis C virus infection promote liver fibrogenesis through a TGF-β1-induced OCT4/Nanog pathway[J]. J Immunol,2022,208(3):672-684.

[22] Seronello S, Montanez J, Presleigh K, et al. Ethanol and reactive species increase basal sequence heterogeneity of hepatitis C virus and produce variants with reduced susceptibility to antivirals[J]. PLoS One,2011,6(11):e27436.

[23] Xu HQ, Wang CG, Zhou Q, et al. Effects of alcohol consumption on viral hepatitis B and C[J]. World J Clin Cases,2021,9(33):10052-10063.

[24] Martín-González C, Pelazas-González R, Fernández-Rodríguez C, et al. Ferritin and liver fibrosis among patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. J Trace Elem Med Biol,2020,61:126542.

[25] Shirabe K, Bekki Y, Gantumur D, et al. Mac-2 binding protein glycan isomer (M2BPGi) is a new serum biomarker for assessing liver fibrosis: more than a biomarker of liver fibrosis[J]. J Gastroenterol, 2018,53(7):819-826.

[26] Mermutluoğlu Ç, Tekin R, Tekin RC, et al. Evulation of prolidase enzyme, and galectin levels as a marker for fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2022,26(24):9467-9472.

[27] Gruszewska E, Grytczuk A, Chrostek L. Glycosylation in viral hepatitis[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj,2021,1865(11):129997.

[28] Kurtenkov O, Jakovleva J, Sergejev B, et al. Association of the sialylation of antibodies specific to the HCV E2 envelope glycoprotein with hepatic fibrosis progression and antiviral therapy efficacy[J]. Dis Markers,2020,2020:8881279.

[29] Batsaikhan B, Lu MY, Yeh ML, et al. Elevated interleukin-4 levels predicted advanced fibrosis in chronic hepatitis C[J]. J Chin Med Assoc,2019,82(4):277-281.

[30] Aoudjehane L, Podevin P, Scatton O, et al. Interleukin-4 induces human hepatocyte apoptosis through a Fas-independent pathway[J]. FASEB J,2007,21(7):1433-44.

[31] Stanley TL, Fourman LT, Zheng I, et al. Relationship of IGF-1 and IGF-binding proteins to disease severity and glycemia in nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Endocrinol Metab,2021,106(2):e520-e533.

[32] Saeki C, Kanai T, Ueda K, et al. Insulin-like growth factor 1 predicts decompensation and long-term prognosis in patients with compensated cirrhosis[J]. Front Med (Lausanne),2023,24(10):1233928.

[33] Fraenkel E, Lazurova I. IGF-1 and IGFBP3 as indirect markers of hepatic insulin resistance and their relation to metabolic syndrome parameters in liver steatosis patients[J]. Endocr Regul,2023,57(1):69-79.

[34] Colak Y, Senates E, Ozturk O, et al. Serum concentrations of human insulin-like growth factor-1 and levels of insulin-like growth factor-binding protein-5 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver histology[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012,24(3):255-261.

[35] Cao LH, Lu FM, Lu XJ, et al. Study on the relationship between insulin growth factor 1 and liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C with type 2 diabetes mellitus[J]. J Cell Biochem, 2018,119(11):9513-9518.

[36] Helaly GF, Hussein NG, Refai W, et al. Relation of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels with hepatitis C virus infection and insulin resistance[J]. Transl Res,2011,158(3):155-162.

[37] Yang XJ, Wang XO, Chen Y, et al. Associations of content and gene polymorphism of macrophage inhibitory factor-1 and chronic hepatitis C virus infection[J]. World J Gastroenterol,2020,26(41):6378-6390.

[38] Ye S, Chen Y, Lou X, et al. Association of macrophage inhibitory factor-1 polymorphisms with antiviral efficacy of type 1b chronic hepatitis C[J]. Mol Cell Biochem,2021,476(6):2439-2447.

[39] Myojin Y, Hikita H, Sugiyama M, et al. Hepatic stellate cells in hepatocellular carcinoma promote tumor growth via growth differentiation factor 15 production[J]. Gastroenterology,2021, 160(5):1741-1754. e16.

[40] Qi P, Ma MZ, Kuai JH. Identification of growth differentiation factor 15 as a pro-fibrotic factor in mouse liver fibrosis progression[J]. Int J Exp Pathol,2021,102(3):148-156.

[41] 王莉. 血管内皮生长因子和损伤标志物在丙型病毒性肝炎感染肝纤维化患者中的表达及其临床意义[J]. 山西医药杂

志,2022,51(7):757-760.

[42] 李思佳, 孙小蒙. 血管内皮生长因子与糖尿病肾病关系的研究进展[J]. 医学综述,2019,25(3):515-519.

[43] Hu K, Babapoor-Farrokhran S, Rodrigues M, et al. Correction: Hypoxia-inducible factor 1 upregulation of both VEGF and ANGPTL4 is required to promote the angiogenic phenotype in uveal melanoma[J]. Oncotarget,2021,12(5):519-520.

[44] Ma JC, Huang X, Shen YW, et al. Tenascin-C promotes migration of hepatic stellate cells and production of type Ⅰ collagen[J]. Biosci Biotechnol Biochem,2016,80(8):1470-1477.

[45] Bhattacharyya S, Midwood KS, Varga J. Tenascin-C in fibrosis in multiple organs: Translational implications[J]. Semin Cell Dev Biol,2022,128(1084-9521):130-136.

[46] 李彦英, 黄平, 张治, 等. 宫颈癌患者血清S100A14和LOXL2的表达水平及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2023,44(1):40-43, 48.

[47] Vadasz Z, Kessler O, Akiri G,et al. Abnormal deposition of collagen around hepatocytes in Wilson's disease is associated with hepatocyte specific expression of lysyl oxidase and lysyl oxidase like protein-2[J]. J Hepatol,2005,43(3):499-507.

[48] Altinbas A, Holmes JA, Salloum S, et al. LOXL-2 and TNC-C are markers of liver fibrogenesis in HCV/HIV-, HIV- and HCV-infected patients[J]. Biomark Med,2022,16(11):839-846.

[49] Rosenbloom J, Ren S, Macarak E. New frontiers in fibrotic disease therapies: The focus of the Joan and Joel Rosenbloom Center for Fibrotic Diseases at Thomas Jefferson University[J]. Matrix Biol,2016,51(0945-053X):14-25.

（收稿日期：2023-08-16）
（本文编辑：孙荣华）

张麒，马臻．丙型肝炎肝纤维化进展影响因素及标志物研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2024,18(1):1-6.