



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.021
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.021
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(7):1032-1037.

· 文献综述 ·

肝纤维化诊疗方法的研究进展

周文策, 王芳红 综述 李莹 审校

(兰州大学第一医院 普外二科, 甘肃 兰州 730000)

摘要

随着诊疗技术不断更新和发展, 肝纤维化的检出率已大大提高, 同时肝纤维化的可逆性也在相关研究中得到证实。笔者通过查阅和总结相关文献就肝纤维化的诊断和治疗方法的研究进展进行综述。

关键词

肝硬化 / 诊断; 肝硬化 / 治疗; 综述文献
中图分类号: R657.3

Advances in diagnosis and treatment of liver fibrosis

ZHOU Wence, WANG Fanghong, LI Ying

(The Second Department of General Surgery, the First Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract

With the development and improvement in technology of diagnosis and therapy, the detection rate of liver fibrosis has been greatly improved and its reversibility has also been recognized by relevant studies. Here, the authors, based on the literature review and extraction, present the current advances in diagnosis and treatment of liver fibrosis.

Key words

Liver Cirrhosis/Diag; Liver Cirrhosis/Therapy; Review
CLC number: R657.3

肝纤维化是各种病因引起的肝脏弥漫性损伤的一种自我修复反应, 是慢性肝脏疾病发展为肝硬化的必经阶段。肝纤维化的本质是细胞外基质 (ECM) 合成与降解失衡, 导致胶原纤维广泛沉积于肝脏组织。肝脏受损后肝脏实质与非实质细胞将分泌大量细胞因子, 进一步激活肝星状细胞 (hepatic satellite cell, HSC) 使之转化为成纤维细胞和肌成纤维细胞, 导致ECM合成大于降解而过度沉积于肝脏组织引起肝纤维化^[1]。现已证实, 肝纤维化的病理过程是可逆的, 当去除病因并给

予抗纤维化治疗后纤维化程度可以缓解, 一旦肝纤维化进展到肝硬化阶段则不可逆转^[2]。因此, 早期诊断和及时抗纤维化治疗对于预防肝硬化的发生甚至末期肝病的防治均具有一定的临床价值。

1 肝纤维化临床诊断进展

一直以来肝活检都是诊断肝纤维化的“金标准”, 但其存在很多的缺陷: 如有创性、易引起出血、患者依从性差以及抽样误差的影响在一定程度上会造成诊断困难和误诊等。因此, 寻找一种无创而简捷的肝纤维化诊断方法将显的尤为重要。近年来, 血清学检查、影像学诊断, 以及蛋白质组学技术等无创性诊断肝纤维化的研究方法虽取得很大的进步, 但大多还缺乏临床实践的有效验证, 对于早期肝纤维化诊断的灵敏度和特异

收稿日期: 2015-03-09; 修订日期: 2015-06-07。

作者简介: 周文策, 兰州大学第一医院主任医师, 主要从事肝、胆、胰疾病手术治疗及上消化道疾病内镜诊治方面的研究。

通信作者: 周文策, Email: zhouwc129@163.com

度均不高,仍然不能取代肝活组织病理学诊断。

1.1 血清学诊断

透明质酸(HA)在诊断肝纤维化方面具有相对较高的特异度一直备受关注。另外,层黏连蛋白(LN)、III型前胶原肽、IV型胶原、 γ -球蛋白、凝血酶原时间(PT)、谷丙转氨酶(ALT)、胆红素(BIL)、肿瘤坏死因子(TNF)、血小板源性生长因子(PDGF)以及载脂蛋白A1(ApoA1)等也与肝纤维化的发生、发展关系密切^[3-4]。但这些指标诊断肝纤维化缺乏特异性,所以单项指标仅具有临床参考价值。随着进一步的研究探索,新的血清学模型出现以及原有血清学模型的进一步改进,使得肝纤维化无创性血清学的诊断有了长足的发展。天冬氨酸转氨酶/血小板指数(ALT-to-platelet ratio index, APRI)模型能有效预测HBV感染、HCV感染或HIV/HCV共同感染所致的肝纤维化,对早中期肝纤维化有一定的预测价值^[5]。Fibrometer模型包括透明质酸,ALT、谷草转氨酶(AST)、 α 2巨球蛋白、血小板计数以及凝血酶原时间、患者年龄等,因此它对各类肝脏疾病均有良好的预测价值,该模型是将肝纤维化直接指标HA纳入数学模型形成的,因此也能很好地反映肝纤维化过程以及肝内纤维组织的比例^[6]。类似的诊断模型还有:Fibrotest、Fibrospect、Fibrofast、AAR、ELF、Forns index以及上海肝纤维化协作组诊断模型(Shanghai Liver Fibrosis Group, SLFG)等,这些无创性诊断模型对肝纤维化晚期诊断有一定的价值^[7]。Poynard等^[8]对包括6 378例不同病因引起的肝病患者进行分析后发现,Fibrotest模型在某种程度上可作为肝脏活检之外的另一种手段对HBV、HCV、非酒精性脂肪肝(NAFLD)、酒精性肝病(ALD)进行诊断,且其预测值与肝脏活检的病理分型结果接近。最近发现,联合两项或多项指标或诊断模型对于肝纤维化的诊断具有更重要的意义。例如,APRI和Fibrotest模型联合诊断CHC肝纤维化可显著减少50%~70%肝穿需要^[9]。Fibrometer模型分别于APRI和FIB-4模型联合后对肝纤维化的准确诊断率明显提高^[10]。总之,不管是单个模型还是联合几个模型,都可以预测一部分患者肝纤维化的发生与进展,减少了肝脏活检的必要性。但这些模型仍无法替代肝脏活检,若想获得可以替代肝穿活检诊断“金标准”的无创性肝纤维化诊断模型,仍需要进一步研究。

1.2 影像学诊断

传统的影像学诊断,如B超、CT、MRI等能准确判断肝脏的大小、形态、质地、脾脏大小以及门脉系统的扩张程度,在诊断肝纤维化以及肝硬化方面发挥了重要的作用,但是对于评价纤维化的程度则显得无能为力。近几年,随着超声技术的发展,通过判断组织的弹性程度来诊断疾病的一种新型超声波应用而生,这类超声波广泛应用于乳腺、前列腺、甲状腺、肾脏以及肝脏等实质脏器疾病的诊断,主要包括:瞬时弹性成像(transient elastography, TE),实时弹性成像(real time elastography, RTE),声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse imaging, ARFI)、剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)以及磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)等^[11-12]。Tamaki等^[13]在一项囊括了115例慢性丙型肝炎(CHC)患者的研究中发现,通过采用RTE计算出肝纤维化指数(LF index)可以有效地预测肝纤维化的进程,肝纤维化指数对肝纤维诊断准确性优于血清学指标。比较TE和ARFI对慢性乙型肝炎(CHB)及CHC肝纤维化指数的检测,发现不同病因或疾病发展的不同阶段,两者检测的肝脏纤维化平均数值无显著性差异,提示在诊断肝纤维化方面两者均具有良好的应用价值^[14]。MRE与超声弹性成像原理相似,能够反映肝纤维化的分布以及肝损伤的性质,对于肝组织声波情况的变化差异能达到微米级水平,在判断肝纤维化分期、分级上有明显的优势^[15]。然而MRE并非十分完美,对于肝脏炎症、胆汁淤积等引起的肝纤维化在鉴别上也存在不足。因此,继续改进无创影像学技术和血清学诊断模型,联合多项无创检查将是肝纤维化及肝硬化未来诊断的主要方向。

1.3 蛋白组学诊断

蛋白质组学(proteomics)是指一个基因组表达的全部蛋白质。它是从整体的角度研究生物机体、组织、细胞甚至细胞器基因编码的全部蛋白质,揭示疾病的发病机理和细胞功能联系,从而认识机体的各种生理和病理过程^[16]。动物模型是研究肝纤维化发病机制的重要工具。在一项硫代乙酰胺诱导大鼠肝纤维化形成的试验^[17]中,在第9周和第30周应用双向凝胶电泳技术(2-DE)和基质辅助激光解吸-飞行时间质谱仪(MALDI-TOF)技术进行肝纤维化的蛋白质组学表达分析。

结果显示,肝纤维化组和对照组比较共有88种蛋白存在显著性差异。将这些蛋白利用免疫组织化学法进行了功能上的分类,到第30周时,转化生长因子- β 诱导蛋白、IL-6、TIMP-1、P450-2B表达水平渐进性增加。提示TGF- β 、IL-6、TIMP-1、P450-2B可以作为硫代乙酰胺诱导肝纤维化特异性的分子标记。Cheung等^[18]将135例丙型肝炎患者,根据不同的纤维化程度进行分组,通过线性识别分析法构建多因素模型,分析基于蛋白质组的蛋白质标志物的组合用于慢性丙型肝炎引起的肝纤维化评价的效果,结果显示由接联球蛋白、 α 2巨球蛋白、血红素蛋白和半乳凝素-3-结合蛋白这4种蛋白质的组合在预测丙型肝炎引起的肝纤维化程度方面效果最好。Zhang等^[19]最近采用双向电泳技术(2-DE)和基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱法(MALDI-TOF-MS)对乙型肝炎后肝纤维化患者血清蛋白组进行分离和识别,发现患者血清有27种蛋白不同程度的表达,其中19种蛋白表达上调,8种蛋白表达下调,进一步用Western blot技术检测发现,当患者血清血小板反应蛋白(thrombospondin-1, TSP-1)升高时,烯醇化酶-1(enolase-1)表达水平则降低,认为TSP-1和enolase-1可作为临床诊断肝纤维化的生物学指标。对HCV肝纤维化患者血清 α -纤维蛋白原C链5.9 kD片段(serum fibrinogen alpha C-chain 5.9 kD fragment)通过夹心酶联免疫分析,结果发现有89.5%处于纤维化病变阶段的患者出现FIC 5.9的异常表达。提示FIC 5.9可能是HCV肝纤维化患者早期病变的预测因子^[20]。蛋白质组学技术对肝纤维化的诊断来说是一门新技术,近年来大量学者应用蛋白组学技术对肝纤维化的研究取得了卓著的成果,但仍有很多的成熟和有待解决的问题。相信随着科研技术和研究方法的进一步发展,蛋白质组学将为肝纤维化诊治带来广阔的前景。

2 肝纤维化临床治疗进展

抗纤维化治疗主要包括病因治疗、保护肝细胞、抑制炎症反应、抑制HSC活化、促进HSC凋亡、基因治疗以及中药治疗等手段。目的是减轻肝脏炎症反应,控制纤维化的程度,延缓其发展,逆转其病理进程,从而降低终末期肝病的发生率和病死率,提高患者生活质量^[21]。

2.1 病因治疗

病因治疗是肝纤维化治疗的首要环节。如血色病患者静脉放血治疗、肝豆状核变性患酒精性肝病患者限制酒精摄入以者的祛铜治疗、及慢性肝炎患者实现规范化抗病毒治疗等。研究^[22]表明,慢性乙型肝炎病毒患者的肝纤维化给予长期有效的抗病毒治疗后肝脏纤维化可以逆转,对于进展为肝硬化的患者,有效抗病毒治疗后肝脏组织学表现也会得到不同程度改善。在一项关于恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者的研究中发现,在接受恩替卡韦治疗组的患者肝纤维化程度由88%下降到32%,提示恩替卡韦可有效抑制乙肝病毒的复制,并能逆转乙型肝炎后肝纤维化^[23]。Poynard等^[24]研究显示,聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗可以逆转慢性丙型肝炎相关的肝纤维化。

2.2 保护肝细胞,抑制肝脏炎症反应

肝脏慢性炎症反应先于并促进肝纤维化的发生。因此,抑制肝脏炎症反应是治疗肝纤维化的关键。炎症反应会刺激细胞因子释放而激活HSC发生纤维化^[25]。可溶性TNF- α 抗体以及白介素1受体拮抗剂可减轻肝组织炎症并能通过抑制NF- κ B而下调HSC活化^[26]。肝脏非实质细胞释放的介质可启动和加快肝纤维化进程,针对肝脏非实质细胞的靶向治疗可有效抑制炎症介质释放,减轻肝脏炎症反应^[27]。皮质类固醇类药物具有良好的抗炎作用,它可以减轻肝脏炎症反应,在治疗自身免疫性肝炎及酒精性肝炎的纤维化过程中发挥了较强的抗炎作用。由于皮质类固醇能促进HBV复制,故不适用于慢性乙型肝炎病毒所致的肝纤维化的治疗。预防和治疗肝细胞损伤是治疗肝纤维化的基础,常见的肝细胞保护剂主要包括抗氧化剂,脂氧酶抑制剂以及钙通道拮抗剂。代表药物有:还原性谷胱甘肽、S-腺苷蛋氨酸、维生素E、前列腺素、水飞蓟素、尼群地平等。还原性谷胱甘肽,广泛存在于肝细胞内,具有保护细胞完整性,维持肝细胞正常代谢,预防和治疗肝纤维化的作用。S-腺苷蛋氨酸通过甲基化作用提高细胞膜的流动性,参与胆盐代谢,合成谷胱甘肽,提高解毒作用,除此之外它还可以降低脯氨酸羟化酶活性,下调I型胶原mRNA的表达,抑制肝纤维化形成^[28]。维生素E不仅可以清除肝内自由基、抑制脂质氧化反应,而且还可以抑制肝非实质细胞的激活,减少细胞因子(如白介素-6,转化生长因子- α)释放,抑制肝纤维化启动因素^[29]。前列

腺素E1、前列腺素E2及其类似物为脂氧酶抑制剂具有减轻肝细胞炎症反应,促进肝脏胶原降解,抑制胶原形成等作用。水飞蓟素可清除自由基,保护肝细胞,抑制HSC的增殖和胶原合成。钙通道拮抗剂通过提高细胞微粒体内钙离子浓度,维持ATP酶活性,减轻肝细胞损伤。

2.3 抑制HSC活化、促进凋亡

激活HSC被视为肝纤维化发生的中心环节,TGF- β 1在活化HSC过程中发挥了关键的作用。研究^[30]显示,TGF- β 1可以在促进ECM合成的同时,又可以抑制其降解。因此,抑制TGF- β 1的过量表达及活性是抗纤维化治疗的关键靶点。Smad7重组因子作为TGF- β 1的拮抗剂在大鼠肝纤维模型研究中显示可以抑制TGF- β 1的表达,在防止肝纤维化的过程中发挥了一定的作用,但在人体中的作用效果尚待进一步研究。除抑制HSC激活外,杀死有活性的HSC也是抗纤维化的一种有效方法。NK细胞是固有免疫细胞,研究^[31]显示它可以通过释放INF- α 和INF- γ 杀灭有活性的HSC达到抗纤维化的作用。而INF- α 和INF- γ 已被SFDA批准用于临床治疗肝纤维化的药物,其作用机理是通过促使有活性的HSC凋亡,大量生成MMPs,促进ECM降解发挥抗纤维化作用。国外学者^[32]在一项动物实验的研究中发现,Pet-INF- γ 可以明显提高了INF- α 和INF- γ 抗纤维化作用,这为进一步抗纤维化临床药物的开发和应用带来一条新途径。

2.4 基因治疗

基因治疗(gene therapy)是指应用基因工程技术将正常基因引入患者细胞内,以纠正致病基因的缺陷而达到治病的目的。HSC的活化和增值是肝纤维化发生、发展的中心环节。因此,对于HSC的活化和增值调控是肝纤维化基因治疗的重要途径。TGF- β 是HSC活化最有效的刺激因子,TGF- β 激活HSC促进胶原合成,抑制MMP合成是通过Smad信号通路介导完成的。罗海峰等^[33]通过RNA干扰TGF- β 信号传导通路上Samd2的表达可以有效抑制TGF- β 对HSC的活化。也有研究^[34]显示,设计合成的siRNA双链体及由siRNA转化来的短发夹RNA(shRNAs),转染进入大鼠星状细胞(HSC-T6)后,发现HSC中TGF- β I、TIMP-1、 α -SMA、I型胶原等的表达显著减少。病毒载体是基因治疗的最为有效地工具,国外学者^[35]通过构建表达TGF- β II型受体胞外区的复制缺陷型腺病毒载体,以阻断内源性TGF- β 受体信号通路。然

而,以腺病毒为载体的基因治疗也存在基因表达持续时间短,容易引起宿主免疫反应等副作用,临床应用需严格掌控适应证。肝脏选择性靶向基因治疗不仅可以提高治疗的针对性而且可以避免基因治疗带来的一些毒副反应。研究^[36]发现,增强子序列COL1A2中加入载体启动子,在肝纤维化小鼠的HSC中可表达外源基因,而正常小鼠的HSC中却未见表达。随着对肝纤维化发病机制的深入研究,基因治疗已表现出广阔的前景,载体技术的发展提高了肝纤维化治疗的靶向性和有效性。然而,肝纤维化基因治疗的研究大多集中在动物实验,要在临床广泛应用仍需进一步的研究和探索。

2.5 中药治疗

中药抗肝纤维化具有独特的临床疗效,能够逆转肝纤维化,应当予以重视。研究^[37]证实,冬虫夏草、桃仁、丹参、黄芪、苦参、川芎、红景天苷、青蒿琥酯、莪术、当归、丹酚酸B(salicylic-acid B)和汉防己甲素等单味中药对肝纤维化的治疗有一定的作用。中药复方制剂有扶正化瘀方,复方861冲剂、小柴胡汤、下瘀血汤、加味四逆散、鳖甲软肝片等。中药抗纤维化临床应用前景良好,现已在中国上市的抗肝纤维化中药有扶正化瘀胶囊(片)、复方鳖甲软肝片以及强肝胶囊等。在一项随机的双盲法临床对照试验的研究中显示,扶正化瘀胶囊对肝硬化S3期的患者疗效确切,并可使血清白蛋白合成增加,降低血清谷氨酰转氨酶(GGT)、谷草转氨酶(AST)、血浆凝血酶原时间(PT)、透明质酸(HA)以及III型前胶原肽(P-III-P)的含量,并可改善患者暗淡黝黑的肤色^[38]。目前,扶正化瘀胶囊已取得美国食品药品监督管理局(FDA)批准以及UCSD医学院伦理委员会(institutional review board, IRB)认可并正在接受CHC患者肝纤维化的II期临床研究。扶正化瘀方抗纤维化是通过抗脂质过氧化损伤保护肝细胞炎性坏死与凋亡、调节转化生长因子 β 1/Smads信号通路、抑制HSC活化、调节胞外基质代谢以及抑制肝血管新生等途径而发挥作用的^[39]。中药抗肝纤维化的研究虽取得了突破性进展,但是中药成分的不确定性,缺乏大规模临床研究理论支持都将阻碍其临床广泛的应用。

综上所述,肝纤维化的有效治疗必须要求正确的诊断,尤其早期肝纤维化的诊断。血清学模

型、弹性超声成像以及蛋白组学的发展为肝纤维化的无创诊断带来了新的希望。联合多项无创检查可大大降低肝穿活检的必要性,这也是肝纤维化未来诊断发展的方向。肝纤维化从不可逆到可逆转是基础研究上的一个突破,虽然仍需大量临床研究提供佐证,但随着肝纤维及肝硬化临床实验研究的进展,预计在不远的将来人类在肝纤维化方面的研究将实现全面的突破,为肝纤维化甚至肝硬化的诊治带来新的革命。

参考文献

- [1] Bedossa P. Reversibility of hepatitis B virus cirrhosis after therapy: who and why?[J]. *Liver Int*, 2015, 35(1):78-81.
- [2] Puche JE, Saiman Y, Friedman SL. Hepatic stellate cells and liver fibrosis[J]. *Compr Physiol*, 2013, 3(4):1473-1492.
- [3] Abdollahi M, Pouri A, Ghojzadeh M, et al. Non-invasive serum fibrosis markers: a study in chronic hepatitis[J]. *Bioimpacts*, 2015, 5(1):17-23.
- [4] Cohen-Ezra O, Ben-Ari Z. Non-invasive assessment of liver fibrosis[J]. *Harefuah*, 2015, 154(3):204-207.
- [5] Duarte-Rojo A, Altamirano JT, Feld JJ. Noninvasive markers of fibrosis: key concepts for improving accuracy in daily clinical practice[J]. *Ann Hepatology*, 2012, 11(4):426-439.
- [6] Lunel-Fabiani F, Mansour W, Amar AO, et al. Impact of hepatitis B and delta virus co-infection on liver disease in Mauritania: a cross sectional study[J]. *J Infect*, 2013, 67(5):448-457.
- [7] Munteanu M, Houot M, Yen N, et al. FibroTest (FT) has similar accuracy for cirrhosis in 'intention-to-diagnose' which is superior to transient elastography (TE) in chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*, 2014, 34(7):1128-1129.
- [8] Poynard T, Morra R, Halfon P, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease[J]. *BMC Gastroenterol*, 2007, 7:40.
- [9] 陆伦根, 胡俊杰. 2012年肝纤维化领域的研究进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(2):84-86.
- [10] Crisan D, Radu C, Lupsor M, et al. Two or more synchronous combination of noninvasive tests to increase accuracy of liver fibrosis assesment in chronic hepatitis C; results from a cohort of 446 patients[J]. *Hepat Mon*, 2012, 12(3):177-184.
- [11] Frulio N, Trillaud H. Ultrasound elastography in liver[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2013, 94(5):515-34.
- [12] Patel K, Bedossa P, Castera L. Diagnosis of liver fibrosis: present and future[J]. *Semin Liver Dis*, 2015, 35(2):166-183.
- [13] Tamaki N, Kurosaki M, Matsuda S, et al. Prospective comparison of real-time tissue elastography and serum fibrosis markers for the estimation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients[J]. *Hepatol Res*, 2013, 44(7):720-727.
- [14] Sporea I, Sirlin R, Bota S, et al. Comparative study concerning the value of acoustic radiation force impulse elastography (ARFI) in comparison with transient elastography (TE) for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2012, 38(8):1310-1316.
- [15] Godfrey EM, Patterson AJ, Priest AN, et al. A comparison of MR elastography and 31P MR spectroscopy with histological staging of liver fibrosis[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(12):2790-2797.
- [16] 方福德, 高友鹤. 2014蛋白质组学专刊序言[J]. *生物工程学报*, 2014, 30(7):1001-1003.
- [17] AN JH, Seong J, Oh H, et al. Protein expression profiles in a rat cirrhotic model induced by thioacetamide[J]. *Korean J Hepatol*, 2006, 12(1):93-102.
- [18] Cheung KJ, Tilleman K, Deforce D, et al. Usefulness of a novel serum proteome-derived index FI-PRO (fibrosis-protein) in the prediction of fibrosis in chronic hepatitis C[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 23(8):701-710.
- [19] Zhang B, Wang Z, Deng B, et al. Identification of Enolase 1 and Thrombospondin-1 as serum biomarkers in HBV hepatic fibrosis by proteomics[J]. *Proteome Sci*, 2013, 11(1):30.
- [20] Sogawa K, Noda K, Umemura H, et al. Serum fibrinogen alpha C-chain 5.9 kDa fragment as a biomarker for early detection of hepatic fibrosis related to hepatitis C virus[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2013, 7(5/6):424-431.
- [21] Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, et al. Hepatic fibrosis: Concept to treatment[J]. *JHepatol*, 2015, 62(1 Suppl):S15-24.
- [22] Brown A, Goodman Z. Hepatitis B-associated fibrosis and fibrosis/cirrhosis regression with nucleoside and nucleotide analogs[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 6(2):187-198.
- [23] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2010, 52(3): 886-893.
- [24] Poynard T1, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *Gastroenterology*, 2012, 122(5):1303-1313.
- [25] Yu FX, Teng YY, Zhu QD, et al. Inhibitory effects of capsaicin on hepatic stellate cells and liver fibrosis[J]. *Biochem Cell Biol*, 2014, 92(5):406-412.
- [26] Li S, Huang X, Zhong H, et al. Tumour necrosis factor alpha (TNF- α) genetic polymorphisms and the risk of autoimmune liver disease: a meta-analysis[J]. *J Genet*, 2013, 92(3):617-628.
- [27] 张守华, 肖菊花, 邓庆强, 等. 骨髓c-Kit+Lin-细胞移植改善肝纤维化的实验研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(7):821-824.
- [28] Mato JM, Martínez-Chantar ML, Lu SC. S-adenosylmethionine

- metabolism and liver disease[J]. Ann Hepatol, 2013, 12(2):183-189.
- [29] Ji HF, Sun Y, Shen L. Effect of vitamin E supplementation on aminotransferase levels in patients with NAFLD, NASH, and CHC: results from meta-analysis[J]. Nutrition, 2014, 30(9):986-991.
- [30] Liu X, Hu H, Yin JQ. Therapeutic strategies against TGF-beta signaling pathway in hepatic fibrosis[J]. Liver Int, 2006, 26(1):8-22.
- [31] Ghiassi-Nejad Z, Friedman SL. Advances in antifibrotic therapy[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2008, 2(6):803-816.
- [32] Fickert P, Thueringer A, Moustafa T, et al. The role of osteopontin and tumor necrosis factor alpha receptor-1 in xenobiotic-induced cholangitis and biliary fibrosis in mice[J]. Lab Invest, 2010, 90(6):844-852.
- [33] 罗海峰, 吴志勇, 邱江锋, 等. 特异性siRNA抑制肝星状细胞 Smad2表达[J]. 外科理论与实践, 2004, 9(4):295-297.
- [34] Cheng K, Yang N, Mahato RI. TGF-beta1 gene silencing for treating liver fibrosis[J]. Mol Pharm, 2009, 6(3):772-779.
- [35] Qi Z, Atsuchi N, Ooshima A, et al. Blockade of type beta transforming growth factor signaling prevents liver fibrosis and dysfunction in the rat[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(5):2345-2349.
- [36] Inagaki Y, Kushida M, Higashi K, et al. Cell type-specific intervention of transforming growth factor beta/Smad signaling suppresses collagen gene expression and hepatic fibrosis in mice[J]. Gastroenterology, 2005, 129(1):259-268.
- [37] 王美玲, 陆伦根. 肝纤维化治疗研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16(4):369-371.
- [38] 胡义扬, 刘平, 刘成, 等. 扶正化瘀胶囊抗肝纤维化的适应症和疗效判断的非创伤性指征探讨-50例慢性乙型肝炎患者治疗前后肝活检资料分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(1):18-22.
- [39] Zhang B, Hu M, Huang L, et al. Effect of Fuzheng Huayu capsule combined with Pegasys on genotype 1 hepatitis C fibrosis and cell apoptosis [J]. Exp Ther Med, 2014, 8(4):1123-1126.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 周文策, 王芳红, 李莹. 肝纤维化诊疗方法的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(7):1032-1037. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.021

Cite this article as: ZHOU WC, WANG FH, LI Y. Advances in diagnosis and treatment of liver fibrosis[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(7):1032-1037. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.021

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用, 为了维护本刊的声誉和广大读者的利益, 本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1. 一稿两投和一稿两用的认定: 凡属原始研究的报告, 同语种一式两份投寄不同的杂志, 或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿, 分别投寄不同的杂志, 属一稿两投; 一经为两杂志刊用, 则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志, 以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志, 不属一稿两投。但作者若要重复投稿, 应向有关杂志编辑部作出说明。

2. 作者在接收到稿回执后满3个月未接到退稿通知, 表明稿件仍在处理中, 若欲投他刊, 应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时, 应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者, 在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时, 由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实, 则立即退稿, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2年内将拒绝在本刊发表; 一稿两用一经证实, 将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2年内拒绝在本刊杂志发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中国普通外科杂志编辑部