

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.06.020

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210122.1121.006.html\(2021-01-22\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210122.1121.006.html(2021-01-22))

## 肝纤维化指标、TIMP-1 在慢性乙型肝炎纤维化中的诊断效能及与肝硬化的关联性分析

曹海丹<sup>1</sup>, 罗晓蓉<sup>1</sup>, 吴县斌<sup>2</sup>

(1. 广东省农垦中心医院消化内科, 广东湛江 524002; 2. 广西医科大学第三附属医院消化内科, 南宁 530031)

**[摘要]** **目的** 探讨肝纤维化指标、基质金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)在慢性乙型肝炎纤维化中的诊断效能及与肝硬化的关联性。**方法** 选取 2017 年 2 月至 2019 年 6 月广东省农垦中心医院收治的慢性乙型肝炎纤维化患者 119 例设为研究组、同期体检健康者 119 例设为对照组。入院后抽取两组受检者空腹外周静脉血,经酶促化学发光免疫分析法测定肝纤维化指标[血清Ⅳ型胶原(CⅣ)、Ⅲ型前胶原氨基端肽(PⅢP)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)]水平,酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 TIMP-1 水平。统计两组及不同肝硬化程度(代偿期、失代偿期)患者血清肝纤维化指标、TIMP-1 水平,并分析血清肝纤维化指标、TIMP-1 诊断效能及其与肝硬化间的关系。**结果** 研究组血清 CⅣ、PⅢP、LN、HA、TIMP-1 水平高于对照组( $P<0.05$ );失代偿期肝硬化患者血清 CⅣ、PⅢP、LN、HA、TIMP-1 水平高于代偿期肝硬化患者( $P<0.05$ );经 Pearson 相关性分析可知,血清 CⅣ( $r=0.793$ )、PⅢP( $r=0.783$ )、LN( $r=0.765$ )、HA( $r=0.812$ )、TIMP-1( $r=0.803$ )水平与肝硬化程度间存在正相关关系( $P<0.05$ );血清肝纤维化指标联合 TIMP-1 诊断肝硬化灵敏度 97.48%、准确度 96.22%,高于肝纤维化指标(87.39%、92.44%)、TIMP-1(83.19%、89.50%)单独诊断( $P<0.05$ );联合诊断特异度(94.96%)与肝纤维化指标(97.48%)、TIMP-1(95.80%)单独诊断比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 肝纤维化指标、TIMP-1 在慢性乙型肝炎纤维化患者中呈异常高表达状态,联合检测可显著提高诊断灵敏度、准确度,不影响诊断特异度,且与肝硬化呈正相关。

**[关键词]** 慢性乙型肝炎纤维化;肝纤维化指标;基质金属蛋白酶抑制因子-1;肝硬化;诊断效能;相关性**[中图分类号]** R512.62 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)06-0991-05

## Analysis of liver fibrosis indicators, TIMP-1 in the diagnosis of chronic hepatitis B fibrosis and their correlation with liver cirrhosis \*

CAO Haidan<sup>1</sup>, LUO Xiaorong<sup>1</sup>, Wu Xianbin<sup>2</sup>

(1. Department of Gastroenterology, Guangdong Provincial Agricultural Reclamation Central Hospital, Zhanjiang, Guangdong 524002, China; 2. Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530031, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the diagnostic efficacy of liver fibrosis indicators and matrix metalloproteinase inhibitor-1 (TIMP-1) in chronic hepatitis B fibrosis and its association with cirrhosis. **Methods** A total of 119 patients with chronic hepatitis B fibrosis admitted to Guangdong Provincial Agricultural Reclamation Central Hospital from February 2017 to June 2019 were selected as the study group, and 119 healthy patients with physical examination during the same period were selected as the control group. After admission, fasting peripheral venous blood samples were drawn from the two groups of subjects, and the levels of hepatic fibrosis indicators [serum type Ⅳ collagen (CⅣ), type Ⅲ procollagen amino terminal peptide (PⅢP), laminar adhesion protein (LN), hyaluronic acid (HA)] were determined by enzymatic chemiluminescence immunoassay method. The differences of serum liver fibrosis indicators and TIMP-1 levels between the two groups were analyzed, and patients with different degrees of liver cirrhosis (compensation period, decompensation period) in the study group were also analyzed. The serum liver fibrosis indicators, TIMP-1 diagnostic efficacy and their relationship with liver cirrhosis were analyzed. **Results** The levels of serum CⅣ, PⅢP, LN, HA and TIMP-1 in the study group were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). The levels of serum CⅣ, PⅢP,

LN, HA and TIMP-1 in patients with decompensated cirrhosis were higher than those in the compensated cirrhosis ( $P < 0.05$ ); Pearson correlation analysis showed that there was a significant positive correlation between the levels of serum CIV ( $r = 0.793$ ), PIII P ( $r = 0.783$ ), LN ( $r = 0.765$ ), HA ( $r = 0.812$ ), TIMP-1 ( $r = 0.803$ ) and the degree of liver cirrhosis ( $P < 0.05$ ). The diagnostic sensitivity and accuracy of serum liver fibrosis index combined with TIMP-1 were 97.48% and 96.22%, respectively, which were higher than that of the liver fibrosis indicators (87.39%, 92.44%), TIMP-1 (83.19%, 89.50%) alone ( $P < 0.05$ ), and the combined diagnostic specificity (94.86%) was not statistically significant different from liver fibrosis indicators (97.98%) and TIMP-1 (95.80%) alone ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The liver fibrosis indicators and TIMP-1 are abnormally high in patients with chronic hepatitis B. Detection of liver fibrosis indicators combined with TIMP-1 can significantly improve the sensitivity and accuracy without affecting the specificity of diagnosis. They are positively correlated with liver cirrhosis.

**[Key words]** chronic hepatitis B fibrosis; liver fibrosis index; matrix metalloproteinase inhibitor-1; cirrhosis; diagnostic efficacy; relationship

慢性乙型肝炎纤维化是临床多发慢性肝脏疾病,主要是由于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)长期感染而致,随病情逐渐进展,可导致肝脏结构、功能不断受损,引发肝细胞坏死、肝内纤维增生,从而形成肝硬化,不仅增加诊疗难度,还对患者生命健康造成严重威胁<sup>[1-2]</sup>。因此,及早确诊慢性乙型肝炎纤维化、明确肝硬化发展情况对临床制订合理治疗方案,改善预后具有重要意义。临床实践证明,多种肝纤维化指标在慢性乙型肝炎纤维化发生发展过程中具有重要促进作用,可作为慢性乙型肝炎肝纤维化标志物<sup>[3-4]</sup>。且相关研究表明,血清基质金属蛋白酶抑制因子-1(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP-1)水平与慢性乙型肝炎纤维化、肝硬化程度密切相关<sup>[5]</sup>。基于此,本研究选取广东省农垦中心医院慢性乙型肝炎纤维化患者 119 例作为研究对象,探究 TIMP-1、肝纤维化指标的诊断效能及其与肝硬化的关联性,旨在为临床诊断慢性乙型肝炎纤维化、评估肝硬化提供更多途径。具体报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月至 2019 年 6 月广东省农垦中心医院慢性乙型肝炎纤维化患者 119 例设为研究组,其中肝硬化失代偿期患者 53 例,代偿期患者 66 例。纳入标准:均经病毒学检测、超声造影、肝脏穿刺活检等相关检查确诊为慢性乙型肝炎纤维化;均符合慢性乙型肝炎纤维化相关诊断标准<sup>[6]</sup>;均伴有肝硬化,其中肝脏储备功能量化评估 Child-Pugh 分级评分 5~6 分为代偿期肝硬化,7~15 分为失代偿期肝硬化;临床资料完整;患者及家属均知情本研究,自愿签订知情同意书。排除标准:属于其他病毒性肝炎者;伴有其他组织纤维化疾病者;合并酒精性肝病及其他肝脏疾病者;伴有肿瘤性疾病、心肌梗死者;存在类风湿性关节炎及其他影响血清 TIMP-1 水平疾病者;伴有血液系统疾病者;临床资料缺失者。另选取同期体检健康者 119 例设为对照组。两组年龄、性别等一般资料比较,

差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经广东省农垦中心医院伦理委员会审批通过。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别[n(%)]	
			男	女
研究组	119	55.28 ± 6.31	67(56.30)	52(43.70)
对照组	119	56.07 ± 6.90	65(54.62)	54(45.38)
t/χ <sup>2</sup>		0.922	0.068	
P		0.358	0.794	

### 1.2 方法

所有受检者入院后抽取清晨空腹外周静脉血 5 mL,采用由美国 Beckman Coulter 公司提供的血清离心机进行离心处理,离心速率为 3 000 r/min,离心时间为 10 min,取上清液,保存于 -20 °C 条件下,待检。采用酶促化学发光免疫分析法测定血清 IV 型胶原(CIV)、III 型前胶原氨基端肽(PIIIP)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)水平,试剂盒购自德国罗氏公司;经酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 TIMP-1 水平,试剂盒购自美国 Rapid Bio 公司。所有检测步骤均严格遵循说明书操作。

### 1.3 观察指标

(1)检测所有受试者血清肝纤维化指标、TIMP-1 水平。(2)分析血清肝纤维化指标、TIMP-1 水平与肝硬化的关联性。(3)分析肝纤维化指标、TIMP-1 对肝硬化的诊断效能。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件处理数据,计数资料采用例数(n)和百分率(%)表示,比较采用 χ<sup>2</sup> 检验,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用 t 检验,采用 Pearson 法进行相关性分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组肝纤维化指标及 TIMP-1 水平

研究组血清 CIV、PIIIP、LN、HA、TIMP-1 水平高

于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.2 不同肝硬化程度血清肝纤维化指标、TIMP-1 水平

研究组中失代偿期肝硬化患者血清 CIV、PⅢP、LN、HA、TIMP-1 水平高于代偿期肝硬化患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 2 两组肝纤维化指标及 TIMP-1 水平比较( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

组别	n	CIV	PⅢP	LN	HA	TIMP-1
研究组	119	77.69±18.56	228.38±36.23	166.38±33.14	287.24±56.25	281.29±43.59
对照组	119	36.31±10.51	96.62±19.82	91.96±21.65	109.21±34.36	131.98±18.97
t		21.164	34.805	20.508	29.464	34.262
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同肝硬化程度血清肝纤维化指标、TIMP-1 水平比较( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

肝硬化程度	n	CIV	PⅢP	LN	HA	TIMP-1
失代偿期	53	96.35±19.64	268.64±41.34	198.30±38.30	381.15±60.32	368.36±46.67
代偿期	66	62.71±15.53	196.05±29.86	140.75±26.51	211.83±49.36	211.37±35.85
t		10.436	11.110	9.664	16.843	20.753
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 血清肝纤维化指标、TIMP-1 水平与肝硬化程度的关联性

经 Pearson 法相关性分析可知, 血清 CIV、PⅢP、LN、HA、TIMP-1 水平与肝硬化程度存在正相关关系( $P < 0.001$ ), 见表 4。

表 4 血清肝纤维化指标、TIMP-1 水平与肝硬化程度的关联性

统计量	CIV	PⅢP	LN	HA	TIMP-1
r	0.793	0.783	0.765	0.812	0.803
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.4 肝纤维化指标、TIMP-1 对肝硬化的诊断效能

肝纤维化指标联合 TIMP-1 诊断肝硬化的灵敏度 97.48%、准确度 96.22%, 高于肝纤维化指标(87.39%、92.44%)或 TIMP-1(83.19%、89.50%)单独诊断, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 联合诊断特异度(94.96%)与肝纤维化指标(97.48%)、TIMP-1(95.80%)单独诊断比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 5。

表 5 肝纤维化指标、TIMP-1 及二者联合的诊断效能[% (n/n), n=238]

诊断方式	灵敏度	特异度	准确度
肝纤维化指标	87.39(104/119)	97.48(116/119)	92.44(220/238)
TIMP-1	83.19(99/119)	95.80(114/119)	89.50(213/238)
联合诊断	97.48(116/119)	94.96(113/119)	96.22(229/238)
$\chi^2$	13.488	1.041	8.006
P	0.001	0.594	0.018

### 3 讨论

近年来, 由慢性乙型肝炎导致的肝纤维化、肝硬化甚至肝癌等肝脏疾病已成为国内重要公共卫生问题之一, 对居民生命健康造成严重威胁<sup>[7-9]</sup>。慢性乙型肝炎纤维化主要是在各种致病因子作用下引发肝内结缔组织异常增生, 肝内弥漫性细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)合成、降解失调而致的病理过程, 需及早确诊, 以便及时控制病情进展, 防止严重肝硬化、肝癌等发生<sup>[10-11]</sup>。

肝脏穿刺活检是临床诊断慢性乙型肝炎纤维化的金标准, 但该方式属于创伤性检查, 且伴有多种潜在并发症、禁忌证, 安全性相对较差, 加之取材误差、无法重复操作等因素, 形成一定诊断偏差<sup>[12-13]</sup>。故选取更为安全、可靠的诊断方式势在必行。近年来, 肝纤维化指标血清学检测逐渐成为临床研究热点, 其具有操作简便、检测快捷等特点。本研究数据显示, 研究组血清 CIV、PⅢP、LN、HA、TIMP-1 水平高于对照组( $P < 0.05$ ), 提示血清 CIV、PⅢP、LN、HA、TIMP-1 在慢性乙型肝炎纤维化患者中呈异常高表达状态。其中, LN 属于非胶原性结构糖蛋白, 在各类肝病检测中均具有良好应用价值; CIV 属于肝脏间质基底膜主要成分, 可呈现基底膜胶原更新情况, 其水平增加可反映肝纤维化进行性加重<sup>[14-15]</sup>。临床证实, 慢性乙型肝炎纤维化发生后可使 LN、CIV 结合, 并大量沉积于 Disse 间隙<sup>[16]</sup>。同时, 有资料报道称, 血清 LN、CIV 与肝纤维化程度密切相关<sup>[17]</sup>。HA 主要由间质细胞合成、分泌, 通过肝脏内皮细胞代谢, 一旦机体发生纤维化, 则可降低肝脏代谢能力, 导致 HA 释放入血, 从而造成其血清水平异常升高<sup>[18]</sup>。研究显示, HA 可反映

肝纤维化及肝脏损伤程度<sup>[19]</sup>。血清 PⅢP 属于纤维化活动指标,主要由Ⅲ型前胶原降解、释放进入血液,可有效反映胶原生成水平<sup>[20]</sup>。相关研究表明,PⅢP 与肝纤维化程度、慢性肝炎活动程度密切相关<sup>[21]</sup>。但血清 CⅣ、PⅢP、LN、HA 组成的 4 项肝纤维化指标虽具有良好临床指导价值,但仍存在一定局限性,临床需从其他参与肝纤维化形成的各种细胞因子、基质、蛋白酶类指标中选取单项优势指标,进行合理组合,这有利于提高慢性乙型肝炎纤维化诊断准确性。

临床实践证实,肝纤维化是肝细胞损伤后的异常修复过程,其主要病变实质是 ECM 合成与降解失衡,导致 ECM 在肝内大量沉积,而基质金属蛋白酶(MMPs)属于最主要降解 ECM 的酶类物质,TIMPs 则是 MMPs 特异性抑制剂,其中,TIMP-1 是 TIMPs 家族中分布最广泛的成员,不仅具有抑制 MMPs、MMPs 酶原活性等作用,还可阻止迅速聚集的 ECM 降解,抑制产生胶原的肝星状细胞凋亡,从而在肝纤维化进展中发挥重要作用<sup>[22]</sup>。相关研究表明,肝纤维化过程中 TIMP-1 在相关组织呈过高表达状态,其水平可反映肝脏组织内 ECM 变化情况,从而可作为评价肝纤维化的有效指标<sup>[23]</sup>。且过高表达的 TIMP-1 释放入血后,其血清水平明显提高<sup>[24]</sup>。基于此,本研究针对慢性乙型肝炎纤维化患者初次探究 TIMP-1、肝纤维化指标联合应用对肝硬化的诊断价值,结果显示,肝纤维化指标、TIMP-1 联合诊断灵敏度高达 97.48%、准确度高达 96.22%,明显高于两者单独诊断( $P < 0.05$ ),可见两者联合可显著提高诊断灵敏度、准确度。本研究还表明,联合诊断特异度与两者单独诊断无明显差异( $P > 0.05$ ),提示血清肝纤维化指标、TIMP-1 联合诊断不影响诊断特异度。

目前,多数慢性乙型肝炎纤维化患者伴有肝硬化现象,主要分为代偿期与失代偿期,前者症状、肝功能异常程度相对较轻,后者肝功能损害严重,可引发门静脉压增高、腹水等临床表现,对患者生命安全危害极大<sup>[25-26]</sup>。因此,及时明确慢性乙型肝炎纤维化患者肝硬化发生及具体程度等情况对把握治疗时机,控制病情进展,改善预后具有关键性作用。本研究数据显示,失代偿期肝硬化患者血清 CⅣ、PⅢP、LN、HA、TIMP-1 水平高于代偿期肝硬化患者( $P < 0.05$ ),提示血清 CⅣ、PⅢP、LN、HA、TIMP-1 水平可随肝硬化进展呈现逐渐升高趋势。分析原因,主要在于慢性乙型肝炎纤维化可能引发早期肝硬化,病情严重或进展后可形成代偿期、失代偿期肝硬化,而血清肝纤维化指标、TIMP-1 水平可随其病情严重程度增加不断提高,最终在肝硬化阶段呈现更加显著高表达状态。本研究还发现血清 CⅣ( $r = 0.793$ )、PⅢP( $r = 0.783$ )、LN( $r = 0.765$ )、HA( $r = 0.812$ )、TIMP-1( $r = 0.803$ )

水平与肝硬化程度间存在正相关关系,可为临床判断、评估肝硬化情况提供有效信息,在临床诊治中发挥重要作用。

综上可知,血清肝纤维化指标(CⅣ、PⅢP、LN、HA)、TIMP-1 在慢性乙型肝炎纤维化患者中呈异常高表达状态,联合诊断可显著提高诊断灵敏度、准确度,不影响诊断特异度,且与肝硬化程度呈正相关,可为临床确诊、判断病情,评估肝硬化情况及制订合理治疗方案提供可靠参考依据。

## 参考文献

- [1] 郭飞波. 慢性乙型肝炎患者血清补体 C3、C4 与肝炎分级程度以及肝纤维化程度的关系研究[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(3): 426-428.
- [2] LEE H W, KANG W, KIM B K, et al. Red cell volume distribution width-to-platelet ratio in assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Liver Int, 2016, 36(1): 24-30.
- [3] 陈思宇, 鲁宏. 慢性乙型肝炎患者血清 25 羟维生素 D<sub>3</sub> 水平与肝功能及肝纤维化的关系[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(1): 10-13.
- [4] 余晓红, 曹军平, 王平, 等. 乙型肝炎患者血清肝纤维化检测与肝穿病理结果的相关性[J]. 河北医药, 2016, 38(1): 106-107.
- [5] 唐美英, 刘坤, 王正根. TIMP-1 和肝星状细胞对肝纤维化的影响[J]. 微生物学免疫学进展, 2015, 43(1): 69-72.
- [6] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(6): 1941-1960.
- [7] LIU J, JI Y, AI H, et al. Liver Shear-wave velocity and serum fibrosis markers to diagnose hepatic fibrosis in patients with chronic viral hepatitis B[J]. Korean J Radiol, 2016, 17(3): 396-404.
- [8] SHIM K Y, EOM Y W, KIM M Y, et al. Role of the renin-angiotensin system in hepatic fibrosis and portal hypertension[J]. Korean J Intern Med, 2018, 33(3): 453-461.
- [9] 王尧, 温晓玉. 无创性肝纤维化扫描预测慢性乙型肝炎患者的 5 年病死率和肝细胞癌发生概率[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(8): 1496-1496.
- [10] KIM W R, BERG T, ASSELAH T, et al. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in

- chronic hepatitis B patients [J]. *J Hepatol*, 2016,64(4):773-780.
- [11] 孙亚朦,贾继东. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗后肝纤维化逆转的病理定性评估[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017,33(7):20.
- [12] 陈勇良,李振燕,董春娇,等. FibroTouch 联合血清学指标诊断肝纤维化分期相关性分析[J]. *河北医科大学学报*, 2019,40(5):607-610.
- [13] ZENG D W, DONG J, LIU Y R, et al. Noninvasive models for assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. *World J Gastroenterol*, 2016,22(29):6663-6672.
- [14] 张晓燕,吴博. 乙型肝炎患者肝纤维化相关指标与 HBV-DNA 水平的相关性分析[J]. *海南医学院学报*, 2017,23(1):82-84.
- [15] THIELE M, MADSEN B S, HANSEN J F, et al. Accuracy of the enhanced liver fibrosis test vs fibrotest, elastography and indirect markers in detection of advanced fibrosis in patients with alcoholic liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2018,154(5):1369-1379.
- [16] 周萍,王聪,王晓琴,等. 乙型肝炎患者血清标志物与肝纤维化血清学指标的相关性分析[J]. *现代生物医学进展*, 2017,17(7):1350-1352.
- [17] NISHIMURA T, IJIMA H, NISHIKAWA H, et al. Liver fibrosis markers as assessed by ultrasound elastography and serum samples: A large comparative study in hepatitis virus B and C liver diseases[J]. *Hepatol Res*, 2019,49(7):721-730.
- [18] 贾士杰,谭行华. 瞬时弹性成像联合 APRI 及 HA 在慢性乙型肝炎患者肝纤维化无创诊断中的应用[J]. *肝胆外科杂志*, 2017,25(4):285-288.
- [19] 罗飞,周薇,袁术生. 慢性乙型肝炎患者血清内脂素水平与其肝纤维化的关系[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017,16(17):1728-1730.
- [20] 贾春辉,刘伯强,李旭丽,等. 安络化纤丸联合恩替卡韦对慢性 HBV 感染者病毒复制及肝纤维化指标、Th1/Th2 细胞因子影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017,19(12):130-133.
- [21] 李继红,杭蕾,孙世娟,等. CHB 肝纤维化患者血清 C3、C4 及 IgG 水平变化与病情程度的关系[J]. *解放军预防医学杂志*, 2018,36(8):1000-1002.
- [22] LI X M, PENG J H, SUN Z L, et al. Chinese medicine CGA formula ameliorates DMN-induced liver fibrosis in rats via inhibiting MMP2/9, TIMP1/2 and the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathways [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016,37(6):783-793.
- [23] 黄国栋,谢艺琴,杨碧新,等. 慢性乙型肝炎患者血清 TGF- $\beta_1$  水平及其与肝纤维化的相关性研究[J]. *海南医学*, 2015,26(13):1890-1891.
- [24] 张燕,郎清,石小枫,等. TIMP-1siRNA 对肝纤维化大鼠 TIMP-1 及胶原表达的影响[J]. *重庆医科大学学报*, 2016,41(4):364-368.
- [25] MAK L Y, WONG D K, CHEUNG K S, et al. Role of serum M2BPGi levels on diagnosing significant liver fibrosis and cirrhosis in treated patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2018,9(6):163.
- [26] 张洪,向述天. CT 在肝纤维化及肝硬化诊断中的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2016,29(5):546-550.

(收稿日期:2020-10-04 修回日期:2020-12-16)

(上接第 990 页)

- [16] PIRAKA C, SAEED A, WALJEE A, et al. Cold snare polypectomy for non-pedunculated colon polyps greater than 1 cm[J]. *Endoscopy International Open*, 2017,5(3):E184-189.
- [17] AKIRA H, KENJI H, MASASHI K, et al. Pro-

spective, randomized comparison of 2 methods of cold snare polypectomy for small colorectal polyps[J]. *Gastrointest Endosc*, 2015,82(4):686-692.

(收稿日期:2020-12-02 修回日期:2021-03-10)