

血清壳多糖酶-3样蛋白1在肝纤维化发展作用中的研究进展

卢炎娜¹, 郜 茜², 王学红²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院消化内科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年6月6日; 录用日期: 2022年6月29日; 发布日期: 2022年7月8日

摘 要

肝纤维化是肝脏对自身慢性损伤的一种病理性修复反应, 是各种慢性肝脏疾病向肝硬化疾病转变过程中的关键步骤。血清壳多糖酶-3样蛋白1 (CHI3L1)是一种新兴的肝纤维化无创血清生物标志物。本文就血清壳多糖酶-3样蛋白1 (CHI3L1)及其在肝纤维化发生发展作用途径中的研究进展做一系统的简要总结, 旨在为早期肝纤维化及肝硬化临床诊断及辅助治疗技术提供参考。

关键词

肝纤维化, 血清壳多糖酶-3样蛋白1 (CHI3L1), 肝巨噬细胞, 肝星状细胞, 造血干细胞

Research Progress of Serum Chitosanase-3-Like Protein 1 in the Development of Hepatic Fibrosis

Yanna Lu¹, Qian Gao², Xuehong Wang²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 6th, 2022; accepted: Jun. 29th, 2022; published: Jul. 8th, 2022

Abstract

Hepatic fibrosis is a pathological repair response of the liver to its own chronic injury, and is a key

文章引用: 卢炎娜, 郜茜, 王学红. 血清壳多糖酶-3样蛋白1在肝纤维化发展作用中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(7): 6222-6227. DOI: 10.12677/acm.2022.127898

step in the transformation from various chronic liver diseases to cirrhosis. Serum chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1) is a new non-invasive serum biomarker for liver fibrosis. In this paper, the research progress of serum chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1) and its role in the occurrence and development of liver fibrosis is systematically summarized, aiming to provide reference for clinical diagnosis and adjuvant therapy of early liver fibrosis and cirrhosis.

Keywords

Liver Fibrosis, Serum Chitinase-3-Like Protein 1 (CHI3L1), Hepatic Macrophage, Hepatic Stellate Cell, Hemopoietic Stem Cell

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝纤维化是指在临床各种慢性肝脏疾病进展过程中,肝细胞组织在持续急慢性炎症状态下被相关炎症因子反复损坏后再生胶原纤维和蛋白多糖等大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM),并在肝脏中过度沉积和异常分布。肝纤维化的临床明确诊断主要仍取决于病理组织活检,但由于其诊断方法属于侵入性操作,易合并感染、出血等潜在风险,而且存在一定的误差,所以在临床上难以被患者接受,得不到推广。由于肝纤维化在临床上病情隐匿,也很容易被忽视,如果肝纤维化不能及时得到控制,会进一步引起肝脏组织结构紊乱,进展为肝硬化。肝纤维化很难自行痊愈,不同病因引起的肝纤维化预后差距也相对较大,关键取决于原发疾病能否得到有效的控制。如果肝纤维化与慢性肝脏损伤持续存在,病情则会进一步发展,最终将会导致肝脏衰竭。有众多国内外学者的研究已明确表明,血清壳多糖酶-3样蛋白1 (CHI3L1)是一种新兴的无创肝纤维化血清生物标志物,是近几年国内外临床研究和临床需求的热点。血清壳多糖酶-3样蛋白1 (CHI3L1)参与各种病因引起的肝脏纤维化,且与患者病情严重程度呈正相关,包括病毒性肝病、酒精性肝病、代谢相关性脂肪肝肝病等[1]。壳多糖酶-3样蛋白1 (CHI3L1)在肝纤维化病理发生及发展过程中的具体作用机制迄今仍不太不明确,本文就血清壳多糖酶-3样蛋白1及其在人体肝纤维化发展作用中的国内外研究进展做一简要综述。

2. CHI3L1 的生物学特性及功能

1) 壳多糖酶-3样蛋白1 (CHI3L1)属于哺乳动物壳多糖酶样蛋白家族成员之一,是一种由肝素和透明质酸相结合的凝集酶[2]。1922年由 Johansen 等人首次在人软骨瘤细胞株 MG63 中发现的一种糖蛋白[3],因此也正式被命名为人类软骨糖蛋白 39(HC-gp39)。血清壳多糖酶-3样蛋白1中因含有383个氨基酸,且氨基酸序列N端的3个氨基酸残基分别表达酪氨酸(Y),赖氨酸(K)和亮氨酸(L)序列,故该蛋白又命名为 YKL-40 [4]。

2) CHI3L1 在哺乳动物的多种细胞中广泛表达,目前在人类中已知的包括肝脏巨噬细胞,成纤维细胞,中性粒细胞,骨细胞、软骨细胞,干细胞、滑膜细胞、血管平滑肌细胞,内皮细胞,肝星状细胞,结肠上皮细胞,导管上皮细胞、气道上皮细胞和癌细胞等[5]。已有大量相关研究数据表明 CHI3L1 与各种肝脏疾病基因密切相关,且在肝脏组织中强烈表达,明显高于身体其他重要器官组织如心脏、肾脏、脑、肺、乳腺等[1]。CHI3L1 在人体正常和急慢性疾病状态下的发挥的作用及功能尚未完全明确,已知 CHI3L1

在调控细胞生长增殖、细胞凋亡、细胞分化、细胞侵袭、细胞外基质降解、胚胎发育、炎症、组织重塑、血管生成和恶性肿瘤转移等多种人类生理过程中发挥作用[6]，在肝脏中主要参与肝脏急慢性炎症及肝脏细胞外基质的重构，从而导致肝纤维化。目前 CHI3L1 的生物学功能还未被完全发掘，迄今为止，有研究已表明，白细胞介素-13 亚基 α -2 (IL-13R α 2)、跨膜蛋白 219 (TMEM219)、半凝集素-3 (Gal-3)、化学引诱剂受体-同源 2 和 CD44 已被鉴定为 CHI3L1 的受体[2]。有报道称细胞外基质(ECM)变化、miRNA、生长因子、细胞因子、应激和药物是 CHI3L1 合成和分泌的有效调节因子[7] [8] [9]，因此血清 CHI3L1 蛋白的分泌是多种因素共同参与调节的过程，与细胞的状态有着密切关联。

3. CHI3L1 与肝脏巨噬细胞及肝星状细胞的关系

肝脏巨噬细胞和肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)在肝纤维化发生发展过程中扮演着必不可少的角色。肝脏枯否细胞(Kupffer cells, KCs)是一类体内存在数量最多的定居型肝内固有型巨噬细胞[10]。KCs 是各种病因所引起的肝脏炎症损伤后的主要第一参与者和反应者，从肝炎到纤维化过程中也发挥着首要作用。肝星状细胞(HSCs)分布于整个肝脏之中，约占所有肝脏固有细胞的 10% [11]。在肝脏受到各种病理生理刺激时，首先肝脏巨噬细胞被激活，参与肝脏炎症、组织修复过程，被激活的肝 Kuffer 细胞能产生大量细胞因子，进一步刺激 HSCs 的活化。肝巨噬细胞除了能够活化 HSCs 以外，还可以有效支持活化状态条件下 HSCs 的正常存活，使其能够减缓凋亡，HSCs 凋亡不足也是导致活化状态下 HSCs 增多的关键环节[12]，活化状态下 HSCs 增多又会进一步促进其自身增殖，从而影响肝纤维化的进展。肝星状细胞(HSCs)在功能和形态上与 HSCs 分泌 CHI3L1 的细胞密切相关[13]，因此从某种程度上来说，能够分泌 CHI3L1 的细胞与在肝纤维化进展过程中有一定的协同作用。肝纤维化是一个涉及到肝细胞产生某些基质材料的激活和细胞外基质成分的改变以及肝脏组织逐渐变化重构的动态复杂过程。众所周知，肝星状细胞(HSC)是肝脏组织中细胞外基质(ECM)的主要来源，当肝脏受到持续严重损害时，HSCs 由相对静止表型向活化表型逐渐转化，进一步获得肌成纤维母细胞(Myofibroblast MFB)的特征是肝纤维化进展过程的核心环节[14]。已发现 I 型胶原蛋白和透明质酸类均属于肝脏细胞外基质的主要组成成分，基质金属蛋白酶(MMPs)是一类以金属离子作为辅助因子的蛋白酶类，该酶几乎可以降解细胞外基质中的各种蛋白组成成分。有研究已表明，血清 CHI3L1 蛋白能够通过影响基质金属蛋白酶(MMPs)的酶活性，从而间接抑制 I 型胶原蛋白和透明质酸的降解，进一步发挥组织重塑和纤维化作用[15]。

3.1. CHI3L1 与肝巨噬细胞(Kupffer Cells, KCs)

根据人类的蛋白质图谱的分析，血清 CHI3L1 蛋白在肝脏巨噬细胞中的表达最高[16]。Rehli 等报道了血清 CHI3L1 蛋白被认为是巨噬细胞分化的标志物。血清 CHI3L1 与肝纤维化同步升高，提示巨噬细胞的分级分化[17]。Pizano-Martinez 等人证实肝脏 CD14+细胞是急性和慢性肝损伤中 CHI3L1 蛋白的主要来源，CD14 又称为脂多糖受体，是白细胞分化抗原，主要位于单核细胞核和巨噬细胞表面[18]。各种原因引起的急慢性肝脏疾病从发病本质上分析来说一般都会使肝脏长期处于一种某种炎症状态，肝巨噬细胞可以对各种病理刺激做出不同的应激反应，在各种炎症因子刺激下，尤其是干扰素- γ (IFN- γ)和肿瘤坏死因子的刺激，可使大量肝巨噬细胞分化成为 M1 型巨噬细胞[19]。M1 型巨噬细胞又高度选择性表达各种促炎细胞因子(IL-1、IL-6、IL-12、TNF- α 等) [20]，而 CHI3L1 作为一种炎症相关因子，在多种急、慢性炎症和以组织重塑为特征的疾病中，血浆 CHI3L1 可以被多种细胞因子激活。已知上述的白介素 6 (interleukin-6, IL-6)、II型干扰素、IL-1 β 和 TNF- α 等多种炎症因子都可促进 CHI3L1 蛋白高表达[21]。可以确定的是，血清 CHI3L1 蛋白是由局部丰富的促炎因子刺激肝脏巨噬细胞诱导生成。肝巨噬细胞的大量积累和活化在肝纤维化进展中起重要作用。已知肝巨噬细胞和肝星状细胞的凋亡对于肝纤维化病情的逆

转及控制具有极为重要的生物学意义, Higashiyama M 等研究发现 CHI3L1 缺陷型的小鼠与表达型小鼠相比, CHI3L1 缺陷型小鼠肝纤维化得到了明显改善, 与此同时 KCs 的积累和激活均被明显抑制, 可能其中重要的原因是与 CHI3L1 能够抑制 KCs 的凋亡, 维持其活化状态有关, 从而可以影响肝纤维化的进展[22]。有研究已表明, CHI3L1 可以通过自分泌方式抑制 Fas (细胞表面的蛋白受体分子, 与细胞凋亡有关) 表达, 激活 P13K/AKT 信号通路, 抑制肝巨噬细胞凋亡, 促进肝纤维化[6]。因此, 在早期肝纤维化发病演变过程中, CHI3L1 不仅能够作为体内一种炎症因子激活肝巨噬细胞, 还作为机体一种成纤维生长因子抑制肝巨噬细胞的凋亡, 从而在肝纤维化发生发展过程中发挥作用。肝巨噬细胞与 CHI3L1 之间相互作用, 进一步激活 HSCs, 形成级联反应, 使肌成纤维母细胞增多, 导致肝纤维化。

3.2. CHI3L1 与肝星状细胞(Hepatic Stellate Cell, HSCs)

肝星状细胞的过度激活和异常增生一直以来被广泛认为是肝纤维化发生、发展的两个核心环节。Nishimura 等[23]在一项体外肝脏供体实验研究中表明, 重组型 CHI3L1 能够促进原代人肝星状细胞(HSCs)的增值和活化, 而 HSCs 是肝纤维化的主要驱动因素。HSC 在肝脏损伤部位的增殖通常伴随着炎症细胞的大量涌入, 包括 KCs 细胞、其他巨噬细胞和免疫细胞, 所有这些细胞都能够产生炎症细胞因子[24], 炎症是肝纤维化的主要驱动力[25]。在各种炎症因子的刺激下, 肝星状细胞被激活, 可能导致 CHI3L1 蛋白进一步释放, 有助于激活更多静止状态下的肝星状细胞和炎症进一步浸润扩大。有研究表明, CHI3L1 蛋白不仅能够刺激细胞增殖, 该蛋白还刺激肌肉肌动蛋白 2 (ACTA2) 胶原蛋白 1 型 $\alpha 1$ (COL1A1) 的分泌, 这是 HSC 被激活的两个关键标志物[26]。在肝脏损伤的早期阶段, CHI3L1 由肝巨噬细胞释放进一步激活肝星状细胞, 反过来, 通过自分泌方式产生 CHI3L1 蛋白从而形成循环, 肝纤维化晚期阶段, 激活的肝星状细胞分化成产生 I 型胶原蛋白的肌成纤维细胞[27], 从而导致肝纤维化。有研究表明, CHI3L1 也可能作为一种生长因子, 通过刺激能够产生细胞外基质(ECM)蛋白的细胞增殖, 间接促进肝纤维化[17]。CHI3L1 作为炎症因子直接参与肝纤维化, 作为生长因子间接参与肝纤维化。除此之外, CHI3L1 还能够与类胰岛素生长因子 1 (IGF-1) 协同工作, 通过启动 MAPK/Erk1/2 和磷脂酰肌醇 3 激酶(P13K)信号级联通路, 刺激成纤维细胞的生长[28], 参与肝纤维化。

4. CHI3L1 与造血干细胞之间的关系

CHI3L1 蛋白的来源不仅仅是肝细胞, 激活的人原代造血干细胞也可以成为 CHI3L1 蛋白的另一个重要来源, 并且支持该蛋白在纤维化形成中的作用, CHI3L1 蛋白可直接促进原代造血干细胞的纤维活化性[23]。由于造血干细胞是纤维化的主要效应因子[29], 在急、慢性肝损伤反应中, 参与炎症反应的细胞和激活的造血干细胞之间会发生串音, 造血干细胞被激活后从静止非稳定增殖表型转分化为稳定增殖表型的纤维性细胞[24] [26] [30]。CHI3L1 蛋白也是控制胶原蛋白生成的重要上游调控分子, 它在造血干细胞中同样发挥着重要的生物学功能, 它具有血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)的强效有丝分裂作用, 同时与转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 类似, 该作用可使造血干细胞分化成为肌纤维母细胞, 并表达平滑肌肌动蛋白及细胞珠蛋白, 能够分泌大量细胞外基质(ECM), 其中包括有胶原纤维 I 型, CHI3L1 与 I 型胶原蛋白的相互作用有助于调节胶原蛋白原纤维的形成[17] [31], CHI3L1 还可以抑制 I 型胶原蛋白的降解, I 型胶原蛋白又能进一步激活肝星状细胞。当肝损伤持续存在时, 这一条件为 CHI3L1 通过造血干细胞介导的自分泌环作为肝脏纤维化形成的关键早期介质创造了最佳环境。

5. 小结与展望

各种病因引起的肝纤维化如果控制不佳, 诊断不及时都会逐渐发展为肝硬化, 给家庭和社会带来严重影响, 早期诊断肝纤维化, 积极采取干预措施对于控制病情进展有重要意义。肝纤维化无创学诊断一

直是近年来临床研究和临床需求的热点。CHI3L1 作为新型、无创、简便的血清标记物,在肝脏富集,具有高度的肝脏特异性,在肝纤维化发展过程中起着不可忽视的作用,但该蛋白对于肝纤维化具体机制尚不明确。由以上简单分析可知,肝脏一旦进入炎症状态,参与肝纤维化的细胞、各种因子,包括 CHI3L1 都将相互影响,相互促进,使肝纤维化病情处于闭环加速状态,CHI3L1 可能是启动了结缔组织细胞中的信号级联反应,作为一种生长因子导致细胞增殖,内源性和外源性的 CHI3L1 蛋白都可以促使细胞增殖。CHI3L1 生物学功能多种多样,在肝纤维化过程中,该蛋白主要作为一种炎症因子和一种生长因子参与其中,能以直接或间接的方式参与肝纤维化,如果能从相应的受体和通路阻断 CHI3L1 的生成,抑制与 CHI3L1 具有同等作用的细胞因子、炎症因子、生长因子的生成,减少它们之间的相互作用,减少肝星状细胞、肝脏巨噬细胞、造血干细胞的激活,可以在预防肝纤维化进展过程中进一步发挥治疗作用,将对肝纤维化病情的进展有一定的控制作用。CHI3L1 蛋白仍是未来研究的热点,随着对 CHI3L1 在肝纤维化发展作用中的不断深入研究,在 CHI3L1 蛋白或其受体及相关因子作为肝纤维化治疗靶点等方面的研究将会有重大突破,从而为临床提供新的诊断思路,为社会和家庭带来福音。

基金项目

青海省消化系统疾病临床医学中心(2019-SF-L3)、青海大学附属医院重点专科项目(2019-233 号)(2019-195 号)。

参考文献

- [1] 黄丽玲, 吴春城, 梁惠卿, 邱洋佳, 唐金模. 血清标志物壳多糖酶 3 样蛋白 1 评价肝纤维化的研究[J]. 医学信息, 2021, 34(10): 32-35.
- [2] Zhao, T., Su, Z., Li, Y., Zhang, X. and You, Q. (2020) Chitinase-3 Like-Protein-1 Function and Its Role in Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 201. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00303-7>
- [3] 侯永强, 王新征. 血清 YKL-40 蛋白水平与肝硬化患者肝功能、肝纤维化的相关性及其作用机制[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(5): 427-429.
- [4] 谭坤, 杨铭. YKL-40 在消化系统疾病中作用的研究进展[J]. 现代临床医学, 2012, 38(1): 3-6.
- [5] Lee, C.G., Da Silva, C.A., Dela Cruz, C.S., Ahangari, F., Ma, B., Kang, M.J., et al. (2011) Role of Chitin and Chitinase/Chitinase-Like Proteins in Inflammation, Tissue Remodeling, and Injury. *Annual Review of Physiology*, **73**, 479-501. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142250>
- [6] Wang, S., Hu, M., Qian, Y., Jiang, Z., Shen, L., Fu, L., et al. (2020) CHI3L1 in the Pathophysiology and Diagnosis of Liver Diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **131**, Article ID: 110680. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110680>
- [7] Johansen, J.S., Olee, T., Price, P.A., Hashimoto, S., Ochs, R.L. and Lotz, M. (2001) Regulation of YKL-40 Production by Human Articular Chondrocytes. *Arthritis and Rheumatism*, **44**, 826-837. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200104\)44:4<826::AID-ANR139>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200104)44:4<826::AID-ANR139>3.0.CO;2-U)
- [8] De Ceuninck, F., Pastoureau, P., Bouet, F., Bonnet, J. and Vanhoutte, P.M. (1998) Purification of Guinea Pig YKL40 and Modulation of Its Secretion by Cultured Articular Chondrocytes. *Journal of cellular biochemistry*, **69**, 414-424. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4644\(19980615\)69:4<414::AID-JCB3>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4644(19980615)69:4<414::AID-JCB3>3.0.CO;2-Q)
- [9] Kzhyshkowska, J., Mamidi, S., Gratchev, A., Kremmer, E., Schmuttermaier, C., Krusell, L., Haus, G., Utikal, J., Schledzewski, K., Scholtze, J. and Goerdts, S. (2006) Novel Stabilin-1 Interacting Chitinase-Like Protein (SI-CLP) Is Up-Regulated in Alternatively Activated Macrophages and Secreted via Lysosomal Pathway. *Blood*, **107**, 3221-3228. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2843>
- [10] 陶山, 李倩, 陈阳, 范妤, 郭东艳, 翟秉涛, 史晓燕, 段丽芳. 肝巨噬细胞与肝星状细胞交互作用对肝纤维化发生与逆转的影响[J]. 生命科学, 2021, 33(3): 363-373.
- [11] 姜娜, 平键, 徐列明. 肝星状细胞的活化机制——探寻肝纤维化新的诊断指标和治疗靶点[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(3): 640-643.
- [12] 秦利静, 张露, 侯鹏, 钟秀宏. 肝纤维化发病机制的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2021, 42(5): 369-371.
- [13] Johansen, J.S., Christoffersen, P., Møller, S., Price, P.A., Henriksen, J.H., Garbarsch, C., et al. (2000) Serum YKL-40

- Is Increased in Patients with Hepatic Fibrosis. *Journal of Hepatology*, **32**, 911-920. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80095-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80095-1)
- [14] 秦雨萌, 陈胜华. 肝纤维化进程中细胞外基质对肝星状细胞的作用及机制研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(3): 381-384.
- [15] Iwata, T., Kuwajima, M., Sukeno, A., Ishimaru, N., Hayashi, Y., Wabitsch, M., Mizusawa, N., Itakura, M. and Yoshimoto, K. (2009) YKL-40 Secreted from Adipose Tissue Inhibits Degradation of Type I Collagen. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **388**, 511-516. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.08.024>
- [16] 李文川, 蔡雪红, 陈巍, 邱英桓, 段小辉, 杨尽晖. CHI3L1 在肝切除术后参与肝脏血管再生的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2021, 49(3): 363-367.
- [17] Kumagai, E., Mano, Y., Yoshio, S., Shoji, H., Sugiyama, M., Korenaga, M., *et al.* (2016) Serum YKL-40 as a Marker of Liver Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 35282. <https://doi.org/10.1038/srep35282>
- [18] Pizano-Martínez, O., Yaez-Sánchez, I., Alatorre-Carranza, P., Miranda-Díaz, A., Ortiz-Lazareno, P.C., García-Iglesias, T., Daneri-Navarro, A., Vázquez-Del Mercado, M., Fafutis-Morris, M. and Delgado-Rizo, V. (2011) YKL40 Expression in CD14⁺ Liver Cells in Acute and Chronic Injury. *World Journal of Gastroenterology*, **17**, 3830-3835. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i33.3830>
- [19] Dong, X., Liu, J., Xu, Y. and Cao, H. (2019) Role of Macrophages in Experimental Liver Injury and Repair in Mice. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **17**, 3835-3847. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7450>
- [20] Koyama, Y. and Brenner, D.A. (2017) Liver Inflammation and Fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation*, **127**, 55-64. <https://doi.org/10.1172/JCI88881>
- [21] 李灵杰, 许迎迎, 高炳宏. 肌肉因子新成员: CHI3L1/YKL-40[J]. 生命的化学, 2021, 41(9): 1995-2000.
- [22] Higashiyama, M., Tomita, K., Sugihara, N., Nakashima, H., Furuhashi, H., Nishikawa, M., *et al.* (2019) Chitinase 3-Like 1 Deficiency Ameliorates Liver Fibrosis by Promoting Hepatic Macrophage Apoptosis. *Hepatology Research*, **49**, 1316-1328. <https://doi.org/10.1111/hepr.13396>
- [23] Nishimura, N., De Battista, D. and McGivern, D.R., Engle, R.E., Tice, A., Fares-Gusmao, R., *et al.* (2021) Chitinase 3-Like 1 Is a Profibrogenic Factor Overexpressed in the Aging Liver and in Patients with Liver Cirrhosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **118**, Article ID: e2019633118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2019633118>
- [24] Friedman, S.L. (2008) Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis. *Gastroenterology*, **134**, 1655-1669. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.003>
- [25] Ignat, S.-R., Dinescu, S., Hermenean, A., Costache, M. and Weiskirchen, R. (2020) Cellular Interplay as a Consequence of Inflammatory Signals Leading to Liver Fibrosis Development. *Cells*, **9**, Article No. 461. <https://doi.org/10.3390/cells9020461>
- [26] Tsuchida, T. and Friedman, S.L. (2017) Mechanisms of Hepatic Stellate Cell Activation. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, **14**, 397-411. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.38>
- [27] Kisseleva, T. (2017) The Origin of Fibrogenic Myofibroblasts in Fibrotic Liver. *Hepatology*, **65**, 1039-1043. <https://doi.org/10.1002/hep.28948>
- [28] Recklies, A.D., White, C. and Ling, H. (2002) The Chitinase 3-Like Protein Human Cartilage Glycoprotein 39 (HC-gp39) Stimulates Proliferation of Human Connective-Tissue Cells and Activates Both Extracellular Signal-Regulated Kinase- and Protein Kinase B-Mediated Signalling Pathways. *Biochemical Journal*, **365**, 119-126. <https://doi.org/10.1042/bj20020075>
- [29] Lee, Y.A., Wallace, M.C. and Friedman, S.L. (2015) Pathobiology of Liver Fibrosis: A Translational Success Story. *Gut*, **64**, 830-841. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306842>
- [30] Puche, J.E, Saiman, Y. and Friedman, S.L. (2013) Hepatic Stellate Cells and Liver Fibrosis. In: Terjung, R., Ed., *Comprehensive Physiology*, Vol. 3, Wiley, Hoboken, 1473-1492. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120035>
- [31] Oslobanu, A. and Florian, St.I. (2015) Is YKL-40 (CHI3-L1) a New Possible Biomarker Prognosticator in High Grade Glioma? *Romanian Neurosurgery*, **29**, 247-253.