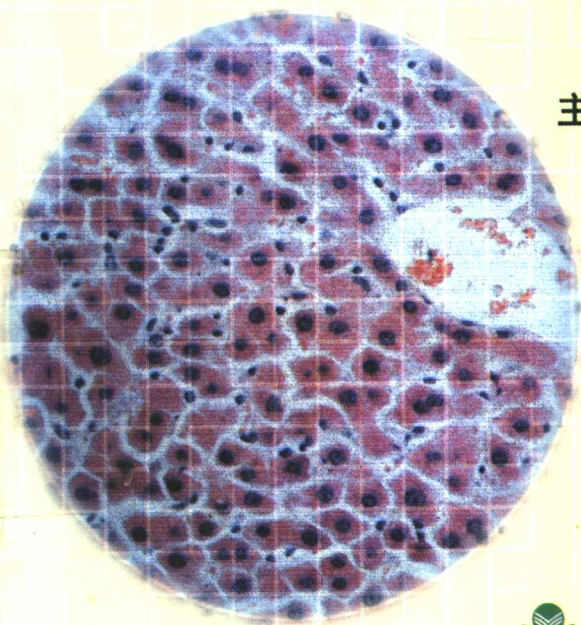


肝纤维化的 基础研究及临床

第 二 版

THE BASIC STUDY AND CLINICAL RESEARCH
ON HEPATIC FIBROSIS

主编 程明亮 杨长青



 人民卫生出版社

肝纤维化的基础 研究及临床

(第二版)

主 编 程明亮 杨长青

编著人员名单 (按姓氏笔画为序)

于燕妮 王 阁 王宇明 刘三都

刘仁才 杨长青 吴 君 吴亚云

陈从新 姚志强 钟 森 高连相

贾继东 黄永辉 谢朝良 程明亮

学术秘书 姚玉梅

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肝纤维化的基础研究及临床/程明亮、杨长青主编.
2版.—北京:人民卫生出版社,2002
ISBN 7-117-05050-0

I. 肝… II. ①程…②杨… III. 肝疾病—纤维变
性(病理)—研究 IV. R575

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 047538 号

肝纤维化的基础研究及临床
(第二版)

主 编:程明亮 杨长青

出版发行:人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址:(100078)北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

网 址:[http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷:北京市卫顺印刷厂

经 销:新华书店

开 本:850×1168 1/32 印张:13.375 插页:5

字 数:328千字

版 次:1996年8月第1版 2002年9月第2版第2次印刷

标准书号:ISBN 7-117-05050-0/R·5051

定 价:27.50元

著作权所有,请勿擅自用本书制作各类出版物,违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

内 容 简 介

本书共 10 章，35 万字，图表 26 幅，由我国十多位中青年肝病学者撰写而成，反映了他们在国家“七五”、“八五”、“九五”计划期间的肝纤维化研究成果，重点介绍了国内外在肝纤维化研究领域的最新进展，尤其对肝纤维化发生机制的分子生物学、分子病理学、实验诊断以及中医和中西医结合治疗逆转肝纤维化的可能性等作了详尽阐述。内容丰富，新颖实用，是一部具有较高学术水平的专著。本书于 1996 年 8 月首次出版后，不少读者要求再版，作者重新修订后，现予以再版，本书对肝纤维化及早期肝硬化的防治有较强的指导意义，对从事肝病研究的科技工作者和临床医师，具有重要的参考价值。

前 言

各种病因引起的慢性肝病及某些有毒物质所致的肝脏损伤,均可引起肝细胞炎症、坏死,并继发纤维化的病理特征,肝纤维化是向肝硬化甚至原发性肝细胞癌发展的一个中间环节。近年来,随着医学分子生物技术的广泛应用,对肝纤维化的发生机制进行了深入的探讨,并取得了许多重要成果,改变了以往肝纤维化不可逆转的观点,明确提出了肝纤维化完全有可能发生逆转的结论。因而,肝纤维化的研究已成为世界肝病研究领域中的热点课题。

我国是病毒性肝炎流行的高发区,慢性肝炎患者数千万,加之某些有毒物质所致的肝损伤,都有可能发生肝纤维化。为了使广大医学科技工作者深入开展肝纤维化防治研究,我们编著了《肝纤维化的基础研究及临床》一书,于1996年8月出版后,深得国内外同行的欢迎和充分的肯定。许多读者纷纷来信来函要求再版,但由于一些主观和客观的原因,未能及时满足这些读者的要求,深感内疚。本次在保持原书风格基础上,做了修订,重点反映“九五”以来,我国同道在肝纤维化领域研究的新成果,国外学者在该领域研究的新动态、新进展。

参与编著本书的各位作者,都是医疗、教学、科研领域的骨干和生力军,其中有的长期在国外从事肝纤维化研究工作。在时间紧、任务重的情况下,牺牲了不少休息时间,付出了艰辛的劳动,特别值得一提的是在哈佛大学医学院研修的杨长青博士,几乎用了半年的时间,查阅了成千上万条资料,为本书的修订做出了重要贡献。浙江大学医学院的蔡为民教授,将自

已 20 多年来从事血吸虫肝纤维化研究所取得的成果，无私提
供给本书，奉献给读者，这是难能可贵的。贾继东博士在工作
的百忙中，对全书的英文译稿进行了审改，我要在这里荣幸地
告诉大家，该书的英文版同时在美国出版了，希望大家与我们
一起分享成功的喜悦。

本书再版的过程中，始终得到了人民卫生出版社有关同志
的关心和帮助，陈永平同志对图表摄制付出了辛勤的劳动，在
此一并致以深深的谢意！

由于编著者水平有限，书中遗误之处在所难免，敬请各位
读者批评指正。

程明亮

2002 年 2 月 28 日于贵阳

目 录

第一章 肝纤维化研究的基本概况	1
第二章 肝纤维化的发生机制	20
第一节 细胞学基础	20
第二节 细胞外基质的研究	35
第三节 细胞因子的作用	54
第四节 肝再生及其调节	60
第三章 各种病因类型的肝纤维化	86
第一节 病毒性肝炎肝纤维化	86
第二节 血吸虫病肝纤维化	96
第三节 中毒所致的肝纤维化	102
第四节 胆汁性肝纤维化	114
第五节 心源性肝纤维化	117
第六节 先天性肝纤维化	120
第四章 肝纤维化的病理学研究	132
第一节 组织学改变	132
第二节 特殊染色	146
第三节 病理学分类	153
第五章 肝纤维化与早期肝硬化	161
第一节 发展过程	161

第二节	阻断早期肝硬化的对策	177
第六章	肝纤维化与门脉高压	195
第一节	肝纤维化与门脉高压的关系	195
第二节	门脉高压的药物治疗进展	197
第三节	门脉高压的非药物治疗进展	219
第七章	肝纤维化的诊断	227
第一节	临床表现	227
第二节	实验室检查	235
第三节	影像学检查	251
第四节	内镜检查	263
第五节	组织学检查	267
第六节	诊断原则	268
第八章	肝纤维化的治疗	282
第一节	中医治疗	282
第二节	西医治疗	316
第三节	中西医结合治疗	332
第九章	肝纤维化动物模型的研究及诊疗评价	358
第一节	动物模型	358
第二节	实验动物的选择	368
第三节	各种病因所致的动物模型	371
第四节	动物模型评价	375
第五节	诊断评价	377
第六节	治疗评价	386
第十章	肝纤维化的预防	397

第一节	病毒性肝炎肝纤维化的预防	397
第二节	化学毒物或药物性及酒精性 肝纤维化等的预防	400
第三节	血吸虫病肝纤维化的预防	401
英汉对照索引		404

第一章

肝纤维化研究的基本概况

（在过去的几十年里，肝纤维化、肝硬化能否发生逆转，一直是医学界尚有争议的问题。传统的观点认为，人的肝脏一旦发生了纤维化或硬化以后，不可能发生逆转。）可是，在实际生活中，一些已经失去了代偿功能的肝硬化病人，经过适当治疗后，获得了痊愈，逐渐使人们开始改变了传统的认识。

近年来，随着医学分子生物技术的应用，人们对肝纤维化、肝硬化发生的机制进行了广泛的探讨，著名肝病学家Rogking对肝纤维化、肝硬化进行了深入的研究后，明确提出人典型发展的肝硬化完全可以发生逆转。从此以后，世界各国越来越多的学者对此产生了浓厚的兴趣，可以说，近十多年来，肝纤维化、硬化的研究成了世界医学攻关中的一个热点课题。]

一、肝纤维化的基本定义和概念

各种病因引起的慢性肝病，各种损肝因素所致的肝脏损伤，都可能发生肝细胞坏死、炎症并继发纤维化的病理特征。（肝纤维化（hepatic fibrosis）是指肝细胞发生坏死及炎症刺激时，肝脏中胶原蛋白等细胞外基质（ECM）的增生与降解失去平衡，进而导致肝脏内纤维结缔组织异常沉积的病理过程，轻者称为纤维化，重者进而使肝小叶结构改建、假小叶及结节形成，称为肝硬化）生物化学测定表明，每克正常肝组织湿重

平均有 5.5~6.5mg 的胶原,而硬化的肝脏可高达 20 mg 以上。肝纤维化是慢性肝病重要的病理特征,也是进一步向肝硬化发展的主要中间环节。当肝纤维化时,肝脏沉积的纤维结缔组织包括细胞成分及细胞外间质两大部分。细胞成分主要包括肝星状细胞、成纤维细胞和单核巨噬细胞等,细胞外的成分,有胶原、糖蛋白及蛋白多糖。根据肝脏超微结构及免疫组化的研究结果,肝内的纤维结缔组织主要来源于汇管区、肝窦周围和 Disse 间隙(也称 Disse 腔)。因为在汇管区含有大量的成纤维细胞、单核巨噬细胞和浆细胞等,肝窦周围和 Disse 间隙内存在丰富的肝星状细胞,以上部位存有的这些细胞对肝纤维化的发生和形成都起着重要的作用。

从正常的生理角度来看,肝纤维化时肝内纤维性结缔组织增生与其他器官组织一样,可以视为是一种对损伤的正常修复反应,以保持该器官和组织的相对完整性。对于肝脏过度或异常的纤维结缔组织增生,便可使其肝小叶的结构发生紊乱,肝细胞的总数减少,或者导致肝细胞的基因发生突变。轻者引起肝功能障碍,重者发展为肝硬化,极少数者还可发生原发性肝癌。肝硬化一旦引起门脉高压症后,门静脉与肝静脉间发生短路吻合,促使肝细胞有效循环血量供应减少,肝内微循环发生障碍,淋巴回流受阻,血循环动力学发生改变,纤维化进一步发展,造成肝脏萎缩变硬,肝损伤不断加重,肝功能代偿失调,继而产生一系列并发症,或发生肝功能衰竭危及生命。(令人欣慰的是,近年来基于肝脏超微结构的研究及分子生物技术的应用,对肝纤维化发生的机制有了不少新的认识和进一步的阐明,中西医治疗肝纤维化获得了许多可喜的成就,展示了人类将有可能控制肝纤维化的美好前景。)

二、肝纤维化的分类及其特点

目前,肝纤维化的分类尚未规范,种类繁多,常见的有根

据病因分类、病理形态学分类、发生时限分类及根据免疫反应的异同分类等。按肝纤维化发生的时限，一般分为先天性肝纤维化和后天性肝纤维化两大类。先天性肝纤维化是指生来就具有的一种肝多囊性疾病，表现为肝内纤维组织增生，并含有胆管的纤维组织宽带包围肝小叶，使门静脉血流受阻。它包括肝囊肿、先天性肝纤维化症 (Congenital hepatic fibrosis)、及肝门管性硬化症 (hepatoportal sclerosis) 等。后天性肝纤维化是由于某些致肝损伤的因素，促使肝内纤维结缔组织异常增生而引起。后天性肝纤维化主要有以下几种分类形式。

(一) 病因分类

1. 病毒性肝纤维化 一般为乙型肝炎病毒 (HBV)、丙型肝炎病毒 (HCV)、丁型肝炎病毒 (HDV) 引起，尤以 HBV 为主。因为 HBV 感染在世界范围内，病毒携带者达 3.5 亿以上，我国人群中为 10.7% 左右，一部分感染者可能因免疫耐受或病毒基因组发生变异，很快或逐渐发展成慢性肝炎，病变活动期，其特征可表现为门脉及门脉周围炎症以及肝细胞碎屑样坏死或纤维化改变。我们曾作过初步的统计，在贵阳医学院附属医院收住的肝硬化病人中，约有 80% 以上者 HBV 感染的标记物阳性，当然不是说 80% 以上的 HBV 感染者会发生肝纤维化、肝硬化，但至少可提示肝硬化的病因，仍以 HBV 感染占绝大多数。

2. 血吸虫性肝纤维化 主要由日本血吸虫、曼氏血吸虫感染所致。在亚洲、非洲、加勒比地区和南美的患者已达 2.2 亿以上，我国主要发生在长江流域以南地区。病人因反复感染较多量的血吸虫，虫卵造成肝内血管的过分阻塞或虫卵及虫卵肉芽肿，分泌成纤维细胞刺激因子，从而引起肉芽肿性炎症及门脉性肝纤维化。

3. 酒精性肝纤维化 是由酒精在肝内代谢形成的氧化活性产物——乙醛的直接肝毒作用造成。在西方国家中，肝纤维

化的发病率与酒消耗量呈正比关系，人类和实验动物都表明，饮酒能在肝内引起两种重要形态学改变，即肝实质细胞内脂肪（甘油三酯）堆积和细胞器变性（酒精性透明样变，即嗜酸胞浆内涵体形成），出现中心静脉早期纤维化，门脉区和整个肝实质，都有不同程度的炎症细胞浸润，小叶中心区可由透明样硬化区带所取代，以后再由此发展为纤维变性。酒精性肝纤维化，近年来在我国的发病率呈上升趋势，应引起高度重视。

4. 胆汁性肝纤维化 包括原发性和继发性两类。原发性胆汁性肝纤维化（primary biliary hepatic fibrosis, PBHF），是一种自身免疫性慢性肝内胆汁淤滞引起的疾病。临床以40～60岁左右的妇女多见，血清中尚有高丙种球蛋白血症及抗线粒体抗体的存在，病理学上主要表现为肝内胆小管周围纤维化，进而发生胆小管基底膜胶原纤维增生，汇管区周围进行性的纤维化和慢性炎症。继发性胆汁性肝纤维化，无论有无感染，胆管梗阻引起的汇管区周围炎症伴有的进行性纤维化。

5. 代谢性肝纤维化 临床病例不多，主要是由肝豆状核变性（又称Wilson病）和血色沉积病（又称血色病）引起。肝豆状核变性系因人常染色体隐性遗传致铜代谢障碍使铜离子在肝脏沉积引起的纤维化。血色沉积病是由于铁代谢障碍血红蛋白在肝内异常沉着而引起。

6. 中毒性肝纤维化 是指机体摄入某些亲肝毒性物质如四氯化碳、有机磷、二甲亚硝基胺、硫代乙酰胺，或长期服用某些损肝性较强的药物，如异烟肼、硫氧嘧啶、氯丙嗪、四环素等，均可不同程度地造成肝细胞损伤、变性坏死、胆汁淤积，或肝内过敏性炎症反应，纤维结缔组织增生或形成纤维化。

7. 营养不良性肝纤维化 此类肝纤维化在非洲较为多见，它主要是由于长期摄入低蛋白饮食或高脂饮食，促使肝脂肪浸润，进而引起的肝纤维化。

8. 心源性肝纤维化 慢性充血性心衰时, 由于长期肝静脉瘀血, 促使肝细胞缺氧而变性, 继而从肝小叶中心部开始结缔组织增生, 并向邻近肝组织扩展形成心源性肝纤维化。

(二) 病理形态学分类

肝纤维化从病理形态学或发生的病理部位, 目前主要分为汇管区纤维化、小叶内纤维化、中央性纤维化和小胆管周围纤维化 4 类。

1. 汇管区纤维化 病理上主要表现为大量的成纤维细胞增殖, 最初, 增生的纤维自汇管区呈放射状扩展向小叶周围延伸, 然后逐渐同邻近部位的纤维束连起来。这种病理改变的类型常见病毒性肝纤维化和营养不良性肝纤维化。

2. 肝小叶内纤维化 又称为肝细胞周围的肝纤维化, 它与汇管区纤维化有所不同, 因为在正常的肝小叶内, 几乎找不到成纤维细胞, 当肝细胞大量变性坏死时, 网状纤维支架发生塌陷, 凝缩变成了较粗的胶原纤维, 此时, 肝小叶内纤维组织弥漫性增生, 散在分布于肝细胞周围。

3. 中央性纤维化 明显增生的纤维组织主要位于中央静脉周围, 使中央静脉管壁明显增厚, 纤维化形成。

4. 小胆管周围纤维化 长期淤胆引起的肝纤维化, 多在胆管周围开始, 光镜下可见到大量结缔组织包绕着新生的小胆管, 并有许多的胆栓形成, 电镜下毛细胆管的基底膜含有纤维成分, 故有人认为毛细胆管也可能发生肝纤维化。

(三) 免疫反应分类

肝纤维化根据免疫反应的不同, 还分为被动性纤维化和主动性纤维化两类。

1. 被动性纤维化 指肝内发生广泛肝细胞坏死, 伴坏死后继发性疤痕塌陷, 形成结缔组织增生。

2. 主动性纤维化 肝内出现以淋巴细胞为主的细胞浸润, 持续、反复发生, 结缔组织逐渐蚕食伸入分割肝小叶。

三、肝纤维化的发生机制及研究动态

肝纤维化的发生机制已从病理组织学的研究,发展到了细胞学的研究、细胞因子及其分子水平的研究。在致肝损伤各种因素的作用下,纤维化的形成和发生是一个多因素相互促进、相互制约的结果。尽管机制极为复杂,但有几个方面的研究已开始较为明确。

1. 胶原的成分及种类方面 通过免疫组化染色定位发现,肝纤维化时,间质内主要是胶原成分发生异常沉积,其含量较正常增加数倍,目前发现肝内的胶原有 5 型,即: I 型、III 型、IV 型、V 型和 VI 型。I、III 型胶原主要分布于门脉区,偶在肝实质中呈束状存在,纤维化时遍及了所有肝小叶,早期以 III 型胶原增加为主,晚期以 I 型为主。正常人肝脏中胶原的含量约为 5.5mg/g 新鲜肝,一般 I、III 型各占了 40%, I/III 型比例为 1,肝纤维化时比例开始增加; IV 型胶原即为基底膜胶原,约占胶原总量的 7%,位于小叶血管、胆管的基底膜和 Disse 间隙周围; V 型胶原约占胶原总量的 10%,位于血窦周围及门脉区; VI 型胶原很少,仅占胶原总量的 0.1%, I、III、V、VI 型胶原共同构成微纤维, IV 型胶原呈网络状,为基底膜的核心部分。

2. 细胞学研究方面 目前参与肝纤维化形成的细胞有肝细胞、窦内皮细胞、库普弗细胞、肝星状细胞、pit 细胞和肥大细胞。①肝细胞:肝实质是由 80% 的肝细胞组成,对维持肝脏的功能起着主导作用。过去认为它同肝纤维化的关系不大,近年来,从体外培养肝细胞时发现,它能合成多型胶原,许多学者已基本证实至少 I、III、IV、V 型胶原的合成与肝细胞有关,但促使合成的调节因子尚在研究中;②窦内皮细胞:窦内皮细胞是肝窦壁内的主要细胞之一,它占肝间质细胞总数中的 45% 左右,具有较强的吞噬能力,在一定诱因影响下,

可以被激活释放大量的炎性细胞因子,如血小板活化因子、肝细胞生长因子、肝素结合生长因子、内皮素、一氧化氮、花生四烯酸等,可扩张血管、刺激肝细胞再生、引起微循环障碍,激活肝星状细胞合成细胞外基质成分,所以窦内皮细胞间接参加了肝纤维化形成;③库普弗细胞:库普弗细胞是肝脏巨噬细胞,在正常生理情况下,它能吞噬杀灭病原微生物及清除内毒素。当肝细胞受损伤的病理情况下,可被激活分泌众多的细胞因子,如转化生长因子 β 、血小板源生长因子、白细胞介素-1、肝星状细胞刺激因子、肝素结合生长因子Ⅱ等,促进肝星状细胞的增殖,大量合成细胞外基质成分,参与肝纤维化的形成;④肝星状细胞:又称 Ito 细胞,有多种名称,在后面的章节中将给予详细介绍,近年来,认为它在肝纤维化的发生和发展过程中起着主要作用,也是目前研究肝纤维化发生机制中最受重视的细胞。(肝星状细胞位于 Disse 腔中,)分泌 I、Ⅲ、Ⅳ型胶原和细胞外基质,在肝纤维化时,它被细胞因子激活后转化为肌成纤维细胞,除分泌上述几型胶原外,非胶原性的糖蛋白即纤维连结素及层粘蛋白的分泌也明显增加;⑤pit 细胞,它是肝脏中具有自然杀伤活性的大颗粒淋巴细胞,主要位于肝血窦周围。当病毒性肝纤维化、自身免疫性肝纤维化时,肝脏中 pit 细胞增多,而在原发性胆汁性肝纤维化时, pit 细胞明显减少。有人认为, pit 细胞也可能参与肝纤维化的形成,其详细机制尚在研究中;⑥肥大细胞 (mast cells),分布于粘膜下和皮下组织,其胞浆内含嗜酸性颗粒,脱颗粒可引起变态反应,肝纤维化时,干细胞因子表达增加,可募集肥大细胞至肝脏,参与肝纤维化的发展。

3. 细胞因子方面 细胞因子 (cytokine) 是由细胞分泌的能调节细胞功能的小分子多肽物质。有的学者把它叫为生物活性肽介质 (peptide mediators),有的称为肽类调节因子 (peptide regulatory factor)。近年来,通过分子生物学技术的研

究, 在肝纤维化形成的过程中有不少细胞因子如: 转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)、白细胞介素-1 α (IL-1 α)、成纤维细胞生长因子 (FGF) 等, 与肝纤维化的发生机制有着密切的关系。目前发现, 这些因子主要是由库普弗细胞分泌释放的, 这些细胞因子在不同类型的肝细胞之间传导, 可以产生相反的作用。例如 TGF- β 、IL-1, 4, 6 可导致肝纤维化而 TGF- α 、TNF- α 、IL-1 α 和 IFN 都可抑制肝纤维化。这些刺激信号的失平衡, 将导致非实质细胞的激活, 随后出现细胞外基质的积聚及肝纤维化。释放后作用于 Disse 间隙内处于静息状态的肝星状细胞, 使其成为活化的脂质细胞 (肌成纤维细胞), 然后多种细胞因子再与活化的肌成纤维细胞膜上的受体结合, 从而导致肌成纤维细胞增殖、胶原合成增加并沉积于细胞外, 由 I 型胶原代替基底膜, 使 Disse 间隙毛细血管化, 以致使肝细胞功能损害及肝内血管阻力改变, 肝细胞解毒、代谢作用减弱。这些因素又促进库普弗细胞释放细胞因子, 作用于肝星状细胞, 成为活化的肌成纤维细胞, 如此循环, 造成大量胶原沉积, 形成肝纤维化。细胞因子在肝纤维化发生和发展过程中的作用是极为复杂的, 具有双向性、多样性、整体性, 如: TGF、TNF- α 均能刺激肌成纤维细胞 DNA 的合成与增殖。FGF 强烈抑制 TGF- α 诱导的肌成纤维细胞增殖, 而 TGF- β 又可通过转录后增加 I 型胶原, 以增强肝细胞胶原的合成, 还可通过抑制胶原酶, 促进胶原的沉积。库普弗细胞分泌的 TGF- β 可增加脂质细胞的胶原合成, 而 IL-1 则降低。如此复杂的机制, 仍在不断的进展和探索中, 不过现在人们已开始在动物和人体内利用检测肝组织内的细胞因子如 TGF- β_1 , mRNA 与 I 型胶原 mRNA 血清 P-III-P 的水平, 来判断肝纤维化的程度, 也有人用 IFN- γ 及其他的抗肝纤维化药物治疗肝纤维化, 测定细胞因子判断药物疗效, 均获得满意效果, 显然细胞因子的研