

主编 高春芳 陆伦根

主审 孔宪涛 曾民德

纤维化疾病 的基础和临床

上海科学技术出版社

纤维化疾病的基础和临床

主 编 高春芳 陆伦根
主 审 孔宪涛 曾民德

上海科学技术出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

纤维化疾病的基础和临床 / 高春芳, 陆伦根主编.
上海: 上海科学技术出版社, 2004.5
ISBN 7-5323-7233-2

I. 纤... II. ①高...②陆... III. 肝硬化—纤维变性(病理)—研究 IV. R575.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 081942 号

世纪出版集团 出版发行
上海科学技术出版社

(上海瑞金二路 450 号 邮政编码 200020)

新华书店上海发行所经销

上海新华印刷有限公司印刷

开本 787 × 1092 1/16

印张 38.25

插页 4

字数 886 000

2004 年 5 月第 1 版

2004 年 5 月第 1 次印刷

印数 1-3500

定价: 88.00 元

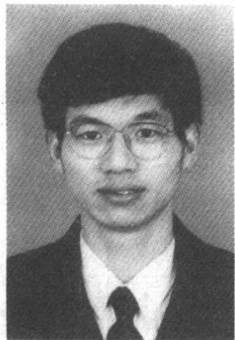
本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向本社出版科联系调换

主 编 简 介



高春芳

第二军医大学附属长征医院实验诊断科副主任,研究员,医学博士,硕士研究生导师。长期以来从事肝病免疫学特别是肝纤维化形成机制的细胞学和分子生物学研究。最早在国内建立肝纤维化细胞——肝星状细胞的分离培养技术,首次在单细胞水平和分子水平上研究细胞因子对肝纤维化形成细胞胶原表达调控的影响,获全军科技进步一等奖(1995)。1995年在德国工作期间首次在国际上报道离体培养的肝细胞表达高水平 TGF- β ,并与 Gressner 教授共同提出了肝纤维化的三步激活模式(J Cell Physiol, 1996, 167: 394; Verh Dtsch Ges Path, 1995, 79: 1)。近年来在国内率先开展肝纤维化中胶原等相关基因激活转录机制及 SNP 研究,对在分子水平上阐明纤维化性疾病的发病机制及早期诊断、个体化治疗具有重要意义。此外,还开展了旨在为临床服务的肝纤维化早期诊断用多项血清学指标筛选研究,建立了国产化的 TGF- β 检测试剂盒。曾多次获国家自然科学基金、上海市优秀青年基金及长征医院优秀青年基金等资助。共发表研究论文 50 余篇,多次在上海市及全国组织的优秀论文评选中获奖。2002 年荣立中国人民解放军总后勤部三等功,2003 年获中国科学院明治乳业生命科学奖。



陆伦根

上海第二医科大学附属仁济医院消化科副教授,医学博士,硕士研究生导师。主要从事消化系统疾病(尤其是肝脏疾病)的基础和临床研究工作。近年来主编专著 2 部,参编专著 20 部,发表论文 50 多篇,并获教育部科技成果二等奖 1 项,上海市科技进步三等奖 2 项。现为《中华肝脏病杂志》特约编委,《肝脏》、《世界感染杂志》、《世界肿瘤杂志》、《现代医药卫生》、《肝脏电子快讯》、《医学临床研究》等编委;中华肝脏病学会脂肪肝和酒精性肝病学组委员兼秘书,上海市肝脏病学会委员兼秘书。

内 容 提 要

本书在充分阐述纤维化的物质基础——三大细胞外基质(胶原蛋白、糖蛋白、蛋白多糖)的结构和生化特性的基础上,从细胞学、免疫学和分子生物学等不同角度,以肝硬化的早期改变——肝纤维化为主线,阐述病理情况下这些细胞外基质成分的异常表达和调控,特别在目前国内开展较少的胶原基因转录调控机制方面,结合国内外最新研究进展及研究结果,在基因开关水平进行了较为系统的论述,从更深层次上讨论了纤维化、硬化形成的调控机制,并为临床治疗药物的选择提供了实验依据和部分筛选方法。此外,本书对肝脏、肾脏、肺、胰腺、皮肤、心脑血管、骨髓、中枢神经系统等全身主要脏器、组织的纤维化形成机制、病理特征、诊断、治疗、动物(细胞)模型制备也作了详细介绍。基础研究和临床应用密切结合及原创性强是本书的重要特点,从而让读者在广度和深度上更好地理解纤维化的基础和临床特点。

本书可作为各科临床医生的参考书。此外,由于本书涉及大量细胞学、免疫学、分子生物学理论和技术,因此可为从事相关基础研究的科研人员提供研究思路和方法学借鉴。

编 著 人 员 名 单

主 编 高春芳 陆伦根

副 主 编 洪 微

主 审 孔宪涛 曾民德

编写人员 (按姓氏拼音为序)

包广宇 第二军医大学附属长征医院全军医学免疫诊断中心

陈 倩 中国人民解放军 301 医院老年心脏内科

陈玉宝 第二军医大学附属长征医院血液科

成 军 中国人民解放军 302 医院传染病研究所基因治疗研究中心

丁晓东 上海第二医科大学附属新华医院消化科

范建高 上海交通大学附属第一人民医院消化科

房静远 上海第二医科大学附属仁济医院、上海市消化疾病研究所

高春芳 第二军医大学附属长征医院实验诊断科、全军医学免疫诊断中心

洪 微 第二军医大学附属长征医院皮肤科

华 静 上海第二医科大学附属仁济医院、上海市消化疾病研究所

黄流清 第二军医大学附属长征医院神经内科

黄肖利 福建省立医院检验科

贾继东 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

李 兵 第二军医大学附属长征医院呼吸科

李洪涛 第二军医大学附属长征医院心脏内科

李继强 上海第二医科大学附属仁济医院、上海市消化疾病研究所

林 勇 第二军医大学附属长征医院消化科

陆慧琦 第二军医大学附属长征医院全军医学免疫诊断中心

陆伦根 上海第二医科大学附属仁济医院、上海市消化疾病研究所

罗新栋 第四军医大学附属唐都医院全军感染病诊疗中心

马 雄 上海第二医科大学附属仁济医院、上海市消化疾病研究所

茅益民 上海第二医科大学附属仁济医院、上海市消化疾病研究所

聂青和 第四军医大学附属唐都医院全军感染病诊疗中心

邱德凯 上海第二医科大学附属仁济医院、上海市消化疾病研究所

孙蕴伟 上海第二医科大学附属瑞金医院消化科

万伟东 东南大学附属中大医院整形科

王 皓 第二军医大学附属长征医院全军医学免疫诊断中心

伍严安 福建省立医院检验科

谢渭芬 第二军医大学附属长征医院消化科

- 徐玲玲 第二军医大学附属长征医院全军医学免疫诊断中心
许祖德 复旦大学上海医学院病理学教研室
杨 君 中国人民解放军海军总医院肾脏内科
杨再兴 第二军医大学附属长征医院全军医学免疫诊断中心
于 海 中国人民解放军海军总医院肾脏内科
袁耀宗 上海第二医科大学附属瑞金医院消化科
张 农 复旦大学上海医学院病理学教研室
张 申 第二军医大学附属长征医院中医科
赵云富 第二军医大学附属长征医院口腔科
周长林 第二军医大学附属长征医院贵宾科
周春华 中国人民解放军海军总医院肾脏内科
朱 煌 第二军医大学附属长征医院眼科
朱 颖 上海第二医科大学附属瑞金医院消化科
朱元杰 第二军医大学附属长征医院皮肤科

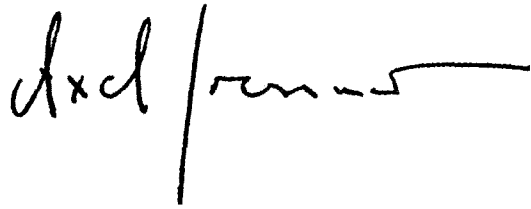
Preface

The wide spectrum of fibrotic disorders characterized by excessive deposition of extracellular matrix (connective tissue) irradiates into most clinical disciplines. It stretches from milder forms as seen with keloid formation, hypertrophic scars, retroperitoneal fibrosis, Dupuytren's contracture to acquired, more life-threatening diseases like liver fibrosis/cirrhosis, pulmonary fibrosis, glomerulosclerosis, myocardial fibrosis, renal interstitial fibrosis, pancreatic and gastrointestinal fibrosis, myelofibrosis, and even atherosclerosis.

Therefore, it is not amazing that fibrotic tissue and organ lesions are a major cause of morbidity and mortality with a high socio-economic impact. Thus, more research and evidence-based therapeutic strategies for fibroproliferative diseases are urgently needed. We have to understand the mechanisms of cellular and molecular fibrogenesis, which is a prerequisite to optimize methods for early diagnosis with biochemical function tests, histological examinations, and molecular imaging to improve the clinical and prognostic outcome of patients suffering under these diseases. Substantial progress can only be reached by intensive cooperation between basic scientists and clinicians for which this book presents an excellent paradigm. It compiles informatively and profoundly the most recent advances of our understanding of the cellular and molecular pathobiology (part one) and the clinical aspects with practically important recommendations for diagnosis and therapy (part two). Clear, eye-catching illustrations and selected references enhance the informative value of the text. The chapters inform the reader that cellular (pericytes, fibroblasts, myofibroblasts) and molecular (cytokines, chemokines, growth factors, matrix components) players, initiating events (necroinflammation) and perpetuating mechanisms (cell-matrix and epithelial-mesenchymal interactions, autocrine and paracrine regulatory loops) are amazingly homologous among the various clinical settings suggesting uniformity instead of (great) diversity in the pathogenetic sequence. Even atherosclerosis, world-wide the most prevalent fibrotic tissue disorder, is increasingly recognized as an inflammatory disease caused by infections with herpes viruses and/or *Chlamydia pneumoniae* resulting in excess deposition of extracellular matrix. We are beginning to understand that the individual susceptibility to fibrotic responses in chronic inflammatory diseases probably has a genetic background, which could be due to single nucleotide polymorphisms (SNPs) of cytokines and growth factors (e.g. TGF- β , TNF- α) of matrix molecules (e.g. collagens, proteoglycans), or is dependent on the specific reactivity of the cellular immune system. Understanding the genetic basis of fibrotic tissue reactions will provide the opportunity to identify patients with a high risk of developing fibrosis ("rapid fibrosers") very early and thus is fundamental for an individualized therapy. The most important consequence of the intriguing concept of a uniform "response-to-injury" hypothesis is the outlook that similar therapeutic approaches and drugs can be developed for and applied to the diverse

clinical entities of fibrotic organ and tissue disorders. Presently, we do not know whether gene therapy or more simple and cheaper ways will become the therapy of choice.

This book was edited by Dr. Gao Chunfang and Dr. Lu Lungeng, who are both experts in the field of fibrosis research, and written by many scientists and clinicians active and experienced in various aspects of fibrotic diseases and experimental models. It covers pertinent up-to-date knowledge in experimental research and clinical handling of these diseases and, therefore, is a valuable source of information for both biomedical scientists and clinicians from various disciplines. The innovative concept of the textbook, i. e. to combine basic and clinical aspects, promises wide acceptance and, hopefully, will stimulate young scientists and physicians to join an area, which is as much intellectually challenging and fascinating as it is of great medical relevance. There is no doubt that this book fills a gap and should receive much attention and a wide-spread distribution.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Lu Lungeng', with a long horizontal stroke extending to the right.

Aachen, Spring 2004

序

纤维化疾病以细胞外基质(结缔组织)的过度沉积为主要特征,几乎可涉及临床各科,轻至皮肤瘢痕形成、腹膜后纤维化,重至威胁生命的疾病如肝纤维化/硬化、肺纤维化、肾小球硬化、肾间质纤维化、胰腺和胃肠道纤维化、骨髓纤维化甚至动脉硬化。因此,纤维化疾病是一大类与社会、经济问题相关的影响生存质量的疾病,急需加强基础研究和临床循证管理策略。目前我们对纤维化发生的细胞和分子机制已有所了解,这是优化生化早期诊断方法和组织学检查、分子检查,改善治疗效果和患者预后的重要前提,因此只有当从事基础研究的科学家与临床医生密切合作,才能实现上述目的,这也正是本书的主要写作意图。本书在上篇中包含有大量纤维化疾病基础研究中细胞和分子研究进展信息,在下篇中则重点阐述临床实践中的纤维化诊治问题,还含有大量形象生动的插图及大量参考文献。书中用较多篇幅阐述纤维化中涉及的细胞(周细胞、成纤维细胞、肌成纤维细胞)、分子(细胞因子、化学因子、生长因子、基质成分)、纤维化始动事件(坏死、炎症)、持续发生机制(细胞-基质、上皮细胞-基质细胞的相互作用,自分泌环,旁分泌环),这些因素在不同的纤维化疾病中具有极大的相似性。即使是动脉粥样硬化这一全球发病率最高的纤维化疾病,目前也倾向于认为系单纯疱疹病毒或其他病原体感染后导致的细胞外基质积聚。目前大家已开始认识到对慢性炎症的纤维性反应存在个体差异,并与遗传背景有关,其中相关的因素包括细胞因子和生长因子(如 $\text{TGF}-\beta$ 、 $\text{TNF}-\alpha$)、基质分子(如胶原、蛋白多糖的单核苷酸多态性)、对细胞免疫系统的特殊反应性。对于纤维化疾病遗传易感性的分析,能给高危人群提供早期诊断的机会,并且是日后个体化治疗的基础。现在一个新的概念“损伤-反应”一致性的假说认为,对不同的临床纤维化疾病可采用相似的治疗和药物,是否基因治疗或更加简单、经济的治疗方法将成为首选尚有待于进一步研究。

本书由高春芳、陆伦根主编,并由 40 多位从事医学基础和临床研究的年轻人参加编写,书的内容涉及纤维化疾病多个方面的最新进展,包括动物模型的制备等,因此相信该书对于从事生物医学研究人员及不同学科的临床医生都具有重要的参考价值。本书的创新之处还在于将纤维化的基础和临床研究有机结合,有望在更广读者群的基础上,促进广大年轻科学家及临床医生共同面对纤维化疾病这一临床难题的挑战。因此可以预言,本书的出版将会受到广大读者,特别是临床医务工作者及医学科研人员的欢迎。

Axel M. Gressner
德国亚琛, 2004 年春
高春芳 译

前 言

纤维化是组织、器官炎症损伤后的常见病理转归,可见于肝脏、肾脏、肺脏、胰腺、心脑血管、骨髓、皮肤等脏器和组织。纤维化的结果严重影响组织、脏器的功能,重要器官的纤维化可危及患者的生命。目前有关纤维化的形成机制尚不清楚,临床上更是缺乏有效的早期诊断方法和治疗手段。

肝纤维化是脏器纤维化的典型例证。近 10 年我们实验室一直从事肝纤维化的基础和临床研究,并曾两次师从德国著名的肝纤维化研究专家 Axel M. Gressner 教授,此外还对其他脏器的纤维化及抗纤维化药物进行了有益的探索性研究。在近 10 年的研究中我们发现,国内总体相关研究深度不够。横向上,国内虽然有个别脏器纤维化的专著,但尚没有一本系统地介绍全身纤维化疾病共性及个性问题的专著;纵向上,有关纤维化的专著缺乏最新国内外研究进展和对分子水平的认识,因此我们组织了国内一些在纤维化疾病基础和临床研究中颇有建树的中青年学者,编写一本从基础到临床的纤维化疾病专著,以介绍各自的基础和临床研究结果和国内外最新研究进展,希望在高起点上,与国内同行一起,共同提高我国脏器纤维化疾病诊治研究水平。

本书分上、下两篇。上篇重点论述纤维形成中的共性基础研究问题。纤维化的物质基础是细胞外基质合成-降解失衡。细胞外基质主要包括胶原蛋白、非胶原糖蛋白、糖胺多糖和蛋白多糖。细胞外基质主要由各组织、器官中激活的间质细胞和成纤维细胞产生,如肝星状细胞、肾脏系膜细胞、肺间质细胞等。这些细胞的激活及细胞外基质的产生受多种包括多肽类生长因子在内的细胞因子的调控,其中 $TGF-\beta_1$ 是目前已知的促进纤维化形成的重要调控细胞因子。本书对上述三大类细胞外基质及其调控因子作详细论述,各器官中主要基质产生细胞的生物学特征作为个性问题在下篇各器官纤维化章节中分别阐述。胶原特别是 I 型胶原作为细胞外基质的重要成分,备受关注。目前在基因调控水平已明确 I 型胶原两条肽链基因中存在重要的顺式调控序列,反式作用因子和顺式调控序列的作用是调节胶原基因转录时空性及转录速度的决定因素之一。结合我们的研究工作和国外最新研究进展,本书在基因调控水平对胶原等基因转录调控、基因多态性与疾病易感性等问题作详细论述,其中涉及的有关方法学为研究其他基因转录调控所通用。下篇以临床问题为核心,重点介绍各个器官组织纤维化的基础和临床特征,如肝脏、胰腺、肾脏、肺脏、皮肤、心脑血管、骨髓、中枢神经系统等多种脏器的纤维化病因学、病理分型、细胞学基础、临床诊治、常用动物造模方法等。

随着我们对纤维化疾病形成机制认识的不断加深及医学科学的发展,纤维化疾病的临床诊治水平将不断提高,并最终实现该病种的早期预测、个性化治疗。相信在不远的将来,在老一辈科学家的带领下,在众多年轻学者的努力下,我们的医疗科技水平将走在世界的前列,我们将这部凝聚 40 多位青年学者辛勤劳动的专著奉献给读者,与大家共勉,让我们共同

为提高中国的医学科学水平而努力!

本书在编撰过程中得到很多老师和同行的指导和帮助。德国著名纤维化专家 Gressner 教授为本书作序,并提供许多相关资料,我们的两位恩师孔宪涛和曾民德教授也在百忙之中审阅了全书并作了修改和润色,使本书增色不少,在此表示感谢!此外,本书的部分图表绘制得到陈军的大力协助,在此一并表示感谢。

本书是年轻学者集体智慧的结晶,由于我们尚处不断积累阶段,书中的很多观点难免存在这样或那样的问题,真诚希望得到广大读者批评指正。

高春芳 陆伦根

2004 年

本书编写者相关研究工作曾获的基金资助

1. 国家自然科学基金(03.1 ~ 05.12)No. 30270605
第一申请人:高春芳
课题名称: I 型胶原基因 SNP 分析与肝硬化相关性研究
2. 国家自然科学基金(99.01 ~ 01.12)No. 39870301
第一申请人:高春芳
课题名称:肝纤维化相关人 I 型胶原基因顺/反式调控因子研究
3. 国家自然科学基金(97.01 ~ 00.12)No. 39670673
第一申请人:洪微
课题名称:黏附分子对硬皮病纤维母细胞胶原合成的调控及机制
4. 国家自然科学基金(96.01 ~ 98.12)No. 39500068
第一申请人:高春芳
课题名称:肝纤维化中小鼠 $\alpha 2(\text{I})$ 前胶原基因转录调控研究
5. 国家自然科学基金(97.01 ~ 99.12)No. 39670339
第一申请人:曾民德
课题名称:脂质对贮脂细胞增殖活性的影响
6. 国家自然科学基金(03.1 ~ 05.12)No. 30270604
第一申请人:谢渭芬
课题名称:纤维化相关基因的筛选及其功能初步研究
7. 国家自然科学基金(03.1 ~ 05.12)No. 30200122
第一申请人:林勇
课题名称:人端粒酶逆转录酶及模板 RNA 共同表达基因治疗肝纤维化
8. 上海市医学发展基金重点研究项目(99.02 ~ 02.02)No. 99ZDI 001
项目负责人:曾民德,孔宪涛
课题名称:肝纤维化非创性诊断指标及有效干预措施研究
9. 上海市青年科技启明星计划 00QB 14054
第一申请人:谢渭芬
课题名称:uPA 基因治疗肝纤维化的实验研究
10. 第二军医大学附属长征医院优秀青年人才基金(208 计划)(99.01 ~ 03.12)
第一申请人:高春芳
课题名称:纤维化相关细胞外间质基因转录调控研究

目 录

上篇 总论	1
第一章 纤维化中几种重要的细胞外基质	1
第一节 胶原蛋白	3
第二节 非胶原糖蛋白	20
第三节 糖胺多糖与蛋白多糖	40
第二章 基质金属蛋白酶及其抑制剂	60
第一节 基质金属蛋白酶	60
第二节 金属蛋白酶组织抑制剂	73
第三章 纤维化形成中的重要调控因子和相关因素	90
第一节 转化生长因子	90
第二节 血小板衍生长因子	100
第三节 成纤维细胞生长因子	108
第四节 表皮生长因子	113
第五节 胰岛素样生长因子	117
第六节 肝细胞生长因子与肝细胞刺激因子	136
第七节 结缔组织生长因子	141
第八节 肿瘤坏死因子	147
第九节 干扰素	152
第十节 白细胞介素	155
第十一节 糖皮质激素	164
第十二节 瘦素	168
第十三节 内毒素	174
第十四节 端粒和端粒酶	180
第十五节 尿激酶型纤溶酶原活化剂	187
第四章 胶原基因转录调控机制	199
第一节 胶原基因结构的一般特点	199
第二节 I 型胶原基因的重要启动调控序列	201
第三节 参与胶原基因表达调控的几种重要转录因子	210
第四节 胶原基因多态性与疾病	216
第五节 转录因子圈套策略的治疗性应用	220
第六节 基因调控研究常用方法	222

第五章 细胞因子在肝损伤及组织再生修复中的作用	235
第一节 细胞因子在诱导肝细胞凋亡中的作用	235
第二节 细胞因子在细胞生长中的调节作用	240
第三节 纤维化发生过程中的细胞因子信号	243
第四节 致纤维性细胞因子应答的调节	248
第五节 细胞因子在胆汁淤积发生和发展中的作用	252
第六节 细胞因子在肝脏损伤和修复中作用的多样性	255
第七节 细胞因子在肝损伤治疗中的作用	259
下篇 各论	265
第六章 肝纤维化	265
第一节 概述	265
第二节 细胞学基础	267
第三节 病因学	299
第四节 病理学和病理生理学	303
第五节 诊断	312
第六节 血清学诊断指标的选择和评价	327
第七节 治疗策略	337
第八节 基因治疗	351
第九节 疗效评估	357
第十节 预后	359
第十一节 常用动物造模方法	359
第七章 胰腺纤维化	367
第一节 细胞学基础及其调节因子	367
第二节 病因学	373
第三节 分型	377
第四节 诊断	383
第五节 治疗	391
第六节 常用动物造模方法	396
第八章 肾脏纤维化	401
第一节 细胞学基础及其调节因子	401
第二节 病因学	413
第三节 进展和恶化机制	414
第四节 病理分型	417
第五节 诊断	418
第六节 治疗	421
第七节 常用动物造模方法	432
第九章 肺纤维化	439

第一节 细胞学基础及其调节因子	439
第二节 病因学	447
第三节 发病机制	449
第四节 病理分型	454
第五节 诊断	460
第六节 治疗	466
第七节 常用动物造模方法	468
第十章 皮肤纤维化	474
第一节 组织病理学	474
第二节 皮肤瘢痕	482
第三节 硬皮病	500
第十一章 心脑血管纤维化	510
第一节 细胞学基础及其调节因子	510
第二节 病因学	517
第三节 诊断	521
第四节 治疗	529
第五节 常用动物造模方法	535
第十二章 骨髓纤维化	540
第一节 细胞学基础及其调节因子	541
第二节 病因学	544
第三节 诊断	546
第四节 治疗	551
第十三章 中枢神经系统纤维化	556
第一节 细胞学基础及其调节因子	556
第二节 病因学	559
第三节 临床表现与诊断	561
第四节 治疗	562
第十四章 其他组织脏器纤维化	566
第一节 骨纤维性结构不良	566
第二节 慢性硬化性颌下腺炎	569
第三节 眼部纤维化疾病	571
第四节 骨骼肌纤维化疾病	576
本书沿用的缩略语	581
本书编写者相关研究工作曾获的基金资助	593

上 篇 总 论

第一章 纤维化中几种重要的细胞外基质

组织、器官的纤维化是一个涉及细胞、细胞因子、细胞外基质(ECM)及其降解酶类等多个复杂因素的病理生理过程。异常激活的间质细胞是ECM的主要来源;细胞因子(含多肽类生长因子)等调控因子是启动、调节这种间质细胞生物学行为的重要因素;ECM成分合成和降解的失衡,使ECM在组织中的绝对量增加、各组分相对含量异常改变,最后导致组织、器官的重构(remodeling)、畸形、功能异常。

纤维化是临床上常见的病理生理改变,是创伤、感染、炎症、血液循环障碍及免疫反应等多种机体内外致病因素作用下,以ECM异常沉积为特征的各种疾病的不良结局,是机体对损伤的一种反应,其目的在于进行损伤修复和保护机体免受进一步的损伤。例如皮肤损伤后伤口的快速愈合就是为了防止发生病原体感染。然而,当损伤反复发生而产生慢性病变时,损伤修复的机制可能会发生异常,导致瘢痕的出现,同时引起组织、器官形态的改变和器官功能的丧失。这种现象在慢性肝病中尤其显著,异常和过量的ECM沉积导致血管的阻塞、混乱分隔的形成等肝脏组织形态学的变化,最终引起门静脉高压和肝细胞减少,纤维化进一步发展成为不可逆转的硬化。纤维化是由ECM代谢失衡引起的,在纤维化时大多数ECM的数量和它们的局部构成都发生了显著的变化,即使在晚期硬化期和脏器萎缩时,胶原蛋白的总含量仍高达正常时的6~10倍。纤维化的发生并不仅仅发生在肝脏,全身许多脏器都有过度纤维化的问题,肝脏是研究纤维化的最佳器官,因此肝纤维化形成和机制的研究实际上是为防治器官(肺、肾、大脑、皮肤、肠等)纤维化打基础。

本章将从ECM着手,系统阐述构成ECM成分的胶原蛋白、非胶原糖蛋白、糖氨多糖和蛋白多糖的结构、分布、生化特性、合成、功能以及在重要疾病中的改变。

ECM不仅构成器官、组织结构的框架,还通过与处于其内的细胞间相互作用参与调控细胞的功能。器官纤维化时,ECM不仅含量丰富,发生了变化的ECM环境更是对位于其中的细胞功能有着重要的调节作用。许多ECM分子通过特异性受体,如整合素的介导,将各