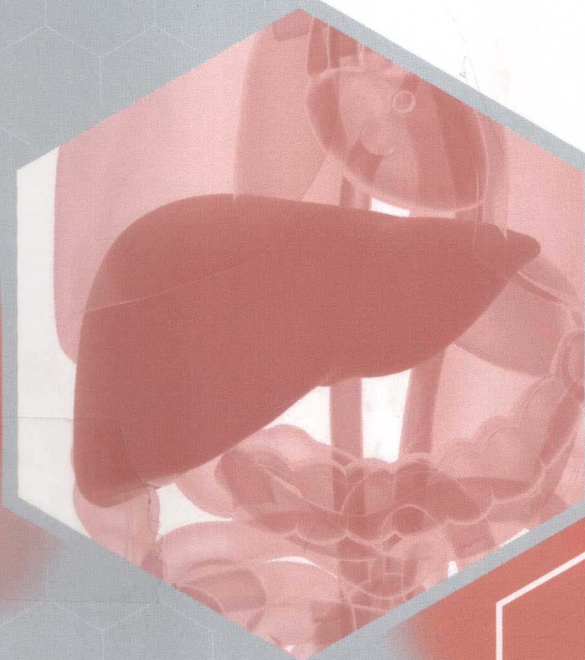


肝纤维化 研究前沿

主 编 樊晓明 俞富军



复旦大学出版社

肝纤维化 研究前沿

主 编 樊晓明 俞富军

图书在版编目(CIP)数据

肝纤维化研究前沿/樊晓明,俞富军主编. —上海:复旦大学出版社,2015.1
ISBN 978-7-309-11151-4

I. 肝… II. ①樊…②俞… III. 肝纤维化-研究 IV. R575

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第297883号

肝纤维化研究前沿

樊晓明 俞富军 主编
责任编辑/傅淑娟

复旦大学出版社有限公司出版发行
上海市国权路579号 邮编:200433
网址:fupnet@fudanpress.com http://www.fudanpress.com
门市零售:86-21-65642857 团体订购:86-21-65118853
外埠邮购:86-21-65109143
当纳利(上海)信息技术有限公司

开本 787×1092 1/16 印张 14 字数 396 千
2015年1月第1版第1次印刷

ISBN 978-7-309-11151-4/R·1423
定价:45.00元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社有限公司发行部调换。
版权所有 侵权必究

内容提要

本书以专题的形式介绍了肝纤维化的研究热点,共分为 26 个章节,主要内容有:肝纤维化总论;肝星状细胞的分布、起源与功能;肝星状细胞和免疫系统的“crosstalk”;肝纤维化的病因、细胞外基质和细胞学作用机制;肝纤维化的信号传导通路;肝纤维化的表观遗传学调控进展;肝纤维化和肠源性内毒素血症;肝窦内皮细胞在肝纤维化形成中的作用;非酒精性脂肪性肝病和肝癌;肝纤维化 / 肝硬化与肝细胞癌;肝纤维化动物模型研究;肝纤维化的无创性诊断;siRNA 在肝纤维化中的应用进展;miRNA 在肝纤维化中的最新进展;lncRNA:肝纤维化研究的新热点;骨髓间充质干细胞在肝纤维化中的应用;肝纤维化靶向治疗等,从各个层面阐述了肝纤维化的最新进展。本书可供临床医生及基础医学研究工作者参考使用。

前言

肝纤维化是由病毒性肝炎、乙醇(酒精)、代谢综合征、自身免疫、化学毒物或药物等各种致病因子引起的肝脏损伤和炎症,进而导致细胞外基质在肝脏过度沉积,是各种慢性肝病发展至肝硬化的必经阶段。过去学术界普遍认为肝纤维化不可逆,但最近多项文献资料均指出,肝纤维化甚至临床肝硬化是可逆的。

据世界卫生组织报道,全球 3.5 亿~4 亿人为慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者,约占全球人口 6%,每年约有 100 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌(简称肝癌)。2006 年我国乙型肝炎流行病学调查表明,1~59 岁一般人群 HBsAg 携带率为 7.18%,据此推算,我国现有的慢性 HBV 感染者约 9 300 万人,其中慢性乙型肝炎患者约 2 000 万例。全球丙型肝炎流行率平均为 3%,每年新发丙型肝炎病毒(HCV)感染 300 万~400 万例。2006 年我国调查表明,1~59 岁人群抗-HCV 流行率为 0.43%,由此推算,我国目前 HCV 感染者约 560 万例。病程长的慢性肝病 70%多伴有肝纤维化,而肝纤维化 10 年中 25%进一步发展为肝硬化,其中 5%可发展为肝癌。有效控制肝纤维化环节对预防肝硬化及肝癌发生有极为重要的意义,肝纤维化的研究已成为国家研究的重点,其中研发慢性乙型肝炎导致肝纤维化的无创性诊断方法和逆转乙型肝炎相关肝纤维化的中医药治疗已经获得国家“十二五”规划科技重大专项资助。

近几年来,随着医学分子生物技术的发展,人们对肝纤维化进行了深入的研究,在各方面取得了很大进展,但肝纤维化的书籍仍很少。本书编者均为活跃在医疗、教学和科研的各院校骨干。他们精力旺盛,思维活跃,通过查阅大量的国内外文献对肝纤维化进行全面阐述。本书结构独特,不以老套的“病因、发病机制、实验室检查、临床表现、诊断和治疗”为格式来撰写肝纤维化,而是以专题讲座的形式介绍肝纤维化的研究热点。本书内容全面、新颖和实用,是一部具有较高学术水平的专著,对从事肝纤维化基础和临床研究的科技工作者具有重要的参考价值。

本书得到上海市医学重点专科建设计划资助项目(ZK2012B20)、上海市科委课题(11ZR1405700)、国家自然科学基金(81000176/H0317,81100292/H0317)、浙江省“十二五”高校重点学科“危重病与灾害救援医学”、浙江省自然科学基金(Y2110634, Y2090326)、王宝恩肝纤维化研究基金课题(20100002, 20120127)等资助,在此表示感谢!

由于编者学术水平有限,书中肯定有诸多不足和错误之处,敬请读者批评和指正。

樊晓明 俞富军

2014 年 9 月

目 录

第一章 肝纤维化总论 / 1

第一节 肝纤维化的病因 / 1

第二节 肝纤维化的发病机制 / 2

第三节 肝纤维化的诊断 / 3

第四节 肝纤维化的治疗 / 4

第二章 肝星状细胞的分布、起源与功能 / 7

第一节 HSC 的分布 / 7

第二节 HSC 的起源 / 8

第三节 HSC 的生物学特性和表型转归 / 9

第四节 HSC 的功能 / 11

第五节 问题和展望 / 13

第三章 肝星状细胞和免疫系统的“crosstalk” / 15

第一节 HSC 对免疫系统的影响 / 15

第二节 免疫细胞对 HSC 的影响 / 17

第三节 肝纤维化治疗策略 / 18

第四节 问题和展望 / 19

第四章 肝纤维化的病因、细胞外基质和细胞学作用机制 / 21

第一节 肝纤维化的病因 / 21

第二节 肝纤维化和 ECM / 22

第三节 肝纤维化的细胞学机制 / 23

第四节 问题和展望 / 28

第五章 肝纤维化的信号传导通路 / 29

第一节 TGF- β /Smad 信号传导通路 / 29

第二节 血小板衍生生长因子信号传导通路 / 30

第三节 瘦素信号传导通路 / 32

第四节 Wnt 信号传导通路 / 33

- 第五节 脂多糖/Toll 样受体 4 信号传导通路 / 33
- 第六节 HMGB1 信号传导通路 / 34
- 第七节 其他信号通路 / 34
- 第八节 问题和展望 / 36

第六章 肝纤维化和细胞因子 / 38

- 第一节 TGF- β_1 / 38
- 第二节 TNF- α / 39
- 第三节 PDGF / 39
- 第四节 瘦素 / 40
- 第五节 脂联素 / 40
- 第六节 白介素 / 41
- 第七节 干扰素 / 43
- 第八节 结缔组织生长因子 / 44
- 第九节 其他细胞因子 / 45
- 第十节 问题和展望 / 46

第七章 肝纤维化和核转录因子 / 48

- 第一节 Smad 蛋白 / 48
- 第二节 核因子 κ B / 49
- 第三节 叉头转录因子 / 50
- 第四节 Krüppel-like factor 6 / 51
- 第五节 Ets-1 / 51
- 第六节 转录因子 Sp1 / 52
- 第七节 其他转录因子 / 52
- 第八节 问题和展望 / 53

第八章 上皮间质转化在肝纤维化中的研究进展 / 55

- 第一节 EMT 概述和特征分子标记 / 55
- 第二节 EMT 的分类 / 56
- 第三节 肝纤维化和 EMT / 58
- 第四节 EMT 与肝纤维化相关的信号通路 / 59
- 第五节 EMT 的控制和逆转 / 60
- 第六节 问题和展望 / 61

第九章 自噬在肝纤维化中的调节作用 / 63

- 第一节 自噬 / 63
- 第二节 肝纤维化的分子机制 / 67
- 第三节 自噬在肝纤维化中的调节作用 / 67
- 第四节 问题和展望 / 69

第十章 肝纤维化的表观遗传学调控进展 / 71

第一节 DNA 甲基化 / 71

第二节 组蛋白修饰 / 72

第三节 非编码 RNA / 73

第四节 DNA 甲基化、组蛋白修饰与非编码 RNA 间的串扰作用 / 76

第五节 问题和展望 / 77

第十一章 氧化应激在肝纤维化中的作用和治疗策略 / 79

第一节 氧化应激概述 / 79

第二节 氧化应激在肝纤维化的发病机制 / 80

第三节 氧化应激在不同病因肝纤维化中的作用 / 82

第四节 肝纤维化的抗氧化治疗 / 83

第五节 问题和展望 / 84

第十二章 肝纤维化和肠源性内毒素血症 / 85

第一节 肠源性内毒素血症概述 / 85

第二节 肠源性内毒素血症和不同类型的肝纤维化 / 86

第三节 肠源性内毒素引起肝损伤的机制 / 87

第四节 内毒素耐受 / 89

第五节 肠源性内毒素的临床意义 / 90

第六节 问题和展望 / 91

第十三章 血管新生在肝纤维化中的研究进展 / 93

第一节 血管新生形成机制 / 93

第二节 肝纤维化与血管新生 / 94

第三节 血管新生对肝纤维化进程的影响 / 96

第四节 肝纤维化的抗血管新生治疗 / 96

第五节 问题和展望 / 98

第十四章 肝窦内皮细胞在肝纤维化形成中的作用 / 99

第一节 肝窦内皮细胞的结构特征 / 99

第二节 肝窦内皮细胞的生理功能 / 100

第三节 肝窦内皮细胞参与肝纤维化的机制 / 102

第四节 问题和展望 / 105

第十五章 非酒精性脂肪性肝病和肝癌 / 107

第一节 非酒精性脂肪性肝病概述 / 107

第二节 非酒精性脂肪性肝病与肝癌:流行病学联系 / 108

第三节 非酒精性脂肪性肝病与肝癌:机制的初探 / 109

第四节 问题和展望 / 112

第十六章 肝纤维化/肝硬化与肝细胞癌 / 114

- 第一节 肝纤维化/肝硬化是肝癌的主要危险因素 / 114
- 第二节 ECM 及整合素信号在肝癌发生发展中的作用 / 115
- 第三节 间质细胞在肝纤维化/肝硬化向肝癌进程中的作用 / 115
- 第四节 肝纤维化/肝硬化相关促进肝癌发生发展的信号通路 / 118
- 第五节 以肝纤维化/肝硬化为靶点的肝癌预防和治疗策略 / 121
- 第六节 问题和展望 / 121

第十七章 肝纤维化的病理学研究 / 123

- 第一节 肝活体组织检查 / 123
- 第二节 肝组织标本的固定和染色 / 128
- 第三节 肝病的基本病理变化 / 131
- 第四节 慢性肝病组织病理学半定量评估系统 / 133
- 第五节 问题和展望 / 136

第十八章 肝纤维化动物模型研究 / 138

- 第一节 化学性肝纤维化动物模型 / 138
- 第二节 免疫性肝纤维化动物模型 / 140
- 第三节 刀豆蛋白 A 诱导的肝纤维化动物模型 / 141
- 第四节 酒精性肝纤维化动物模型 / 141
- 第五节 胆汁性肝纤维化动物模型 / 141
- 第六节 其他肝纤维化模型 / 141
- 第七节 问题和展望 / 142

第十九章 肝纤维化的无创性诊断 / 144

- 第一节 血清学诊断方法 / 144
- 第二节 影像学诊断方法 / 146
- 第三节 问题和展望 / 149

第二十章 siRNA 在肝纤维化中的应用进展 / 151

- 第一节 siRNA 的形成与作用机制 / 151
- 第二节 siRNA 在肝纤维化疾病治疗上的应用 / 155
- 第三节 问题和展望 / 158

第二十一章 miRNA 在肝纤维化中的最新进展 / 160

- 第一节 miRNA 的基本概念和研究史 / 160
- 第二节 miRNA 的合成及作用机制 / 161
- 第三节 miRNA 的研究意义和方法 / 162
- 第四节 miRNA 的最新进展 / 165
- 第五节 问题和展望 / 168

第二十二章 lncRNA:肝纤维化研究的新热点 / 170

- 第一节 lncRNA 的分类和特征 / 170
- 第二节 lncRNA 的生物学功能 / 171
- 第三节 lncRNA 相关的数据库 / 173
- 第四节 lncRNA 和肝癌 / 174
- 第五节 lncRNA 和 miRNA 之间的“crosstalk” / 176
- 第六节 lncRNA 和肝纤维化 / 177
- 第七节 lncRNA 研究策略 / 177
- 第八节 问题和展望 / 178

第二十三章 骨髓间充质干细胞在肝纤维化中的应用 / 180

- 第一节 肝纤维化的发生机制 / 180
- 第二节 骨髓间充质干细胞在肝纤维化中的应用 / 180
- 第三节 问题和展望 / 184

第二十四章 肝纤维化靶向治疗 / 186

- 第一节 肝纤维化靶向治疗的必要性 / 186
- 第二节 靶点选择 / 187
- 第三节 效应分子或药物选择 / 189
- 第四节 载体选择和修饰 / 190
- 第五节 疗效和毒副作用检测 / 192
- 第六节 问题和展望 / 192

第二十五章 肝纤维化中医治疗 / 194

- 第一节 中医对肝纤维化病因病机的认识 / 194
- 第二节 中医治则治法 / 196
- 第三节 肝纤维化的中医治疗 / 197
- 第四节 问题和展望 / 200

第二十六章 肝纤维化治疗策略 / 203

- 第一节 重视病因学治疗 / 203
- 第二节 特殊的抗肝纤维化治疗 / 205
- 第三节 新的抗肝纤维化治疗 / 207
- 第四节 中医药抗肝纤维化治疗 / 209
- 第五节 问题和展望 / 210

第一章 肝纤维化总论

肝纤维化是各种慢性肝病向肝硬化发展过程中的必经阶段,是在各种致病因子作用下的一种肝内慢性损伤修复反应,表现为肝内纤维组织异常增生、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)弥漫性大量产生和沉积、合成和降解失衡、继发肝脏自我修复的动态可逆性病理过程。肝纤维化损害肝组织的结构和功能,其进程若得不到阻抑或逆转则可能进展为失代偿期肝硬化,并出现各种终末期肝病并发症,如消化道出血、感染、肝性脑病、肝肾综合征等,成为死亡的重要因素,严重影响患者生存质量和预后。因此,对于肝纤维化的深入研究极具必要性和重要性。

乙型肝炎病毒(HBV)感染呈世界性流行。据世界卫生组织(WHO)报道,全球约 20 亿人曾感染 HBV,其中 3.5 亿~4 亿人为慢性 HBV 感染者,约占全球人口 6%,每年约有 100 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌(HCC,简称肝癌)。2006 年全国乙型肝炎流行病学调查表明,我国 1~59 岁一般人群 HBsAg 携带率为 7.18%,5 岁以下儿童的 HBsAg 携带率为 0.96%。据此推算,我国现有的慢性 HBV 感染者约 9 300 万人,其中慢性乙型肝炎患者约 2 000 万例。全球丙型肝炎流行率平均为 3%,慢性丙型肝炎已达到一定的流行率。病程长的慢性肝病患者 70%多伴有肝纤维化,而肝纤维化 10 年中 25%进一步发展为肝硬化,其中 5%可发展为肝癌。肝硬化是胃肠道疾病中常见的死亡原因,因此有效控制肝纤维化环节对预防肝硬化及肝癌发生有极为重要的意义,肝纤维化的研究已成为国家目前研究的重点,其中肝纤维化的中医药治疗已经获得国家“十二五”规划科技重大专项进行临床研究。

第一节 肝纤维化的病因

引起肝纤维化的病因很多,所有导致肝硬化的损伤也同样是肝纤维化的病因,慢性 HBV 感染是发展中国家肝硬化的常见病因,而乙醇(酒精)滥用、越来越多的慢性丙型肝炎病毒感染及非酒精性脂肪性肝病是发达国家肝硬化的最主要病因。

一、病毒性肝炎

急性或亚急性肝炎如有大量的肝细胞坏死可以直接演变为肝纤维化,但更重要的演变方式是经过慢性肝炎的阶段。乙型肝炎和丙型肝炎是引起肝纤维化最常见的病因。

二、乙醇摄入

在欧美国家,由酒精性肝炎引起的酒精性肝纤维化占全部肝纤维化的 50%~90%,近年来

在中国也有上升趋势,酒精性肝硬化占肝硬化发病总数已从 1999 年的 10.8% 上升到 2003 年的 24%。每日摄入乙醇 50g 且持续 10 年以上者有 8%~15% 可发展为肝硬化。乙醇中间代谢产物乙醛对肝脏产生氧化应激和脂质过氧化损伤,诱发肝脏糖脂代谢紊乱,促进炎性免疫反应和肝纤维化发生。

三、遗传和代谢疾病

由遗传性和代谢性疾病引起的肝损伤亦可逐渐发展成肝纤维化。这些疾病主要包括肝豆状核变性、血色病、半乳糖血症、糖原贮积病等。

四、化学毒物或药物

肝脏是药物清除、生物转化和分泌的主要场所。当药物代谢过程中毒性产物的产生速率超过安全排泄的速率时就会引起肝损伤。目前已发现上千种药物可引起肝损伤,其中包括医学处方药及治疗、营养用途的非处方药物和中草药。药物性肝损伤中绝大多数是特应性反应,难以预测,可能与环境和遗传等有关。长期服用某些药物如对乙酰氨基酚、甲基多巴、四环素或反复接触某些化学毒物如磷、砷、四氯化碳等,均可引起中毒性肝炎,最后演变为肝纤维化甚至肝硬化。

五、肝脏淤血

慢性充血性心力衰竭、慢性缩窄性心包炎和各种病因引起的肝静脉阻塞综合征均可使肝内长期淤血、缺氧,从而导致肝脏的损害引起肝纤维化。

六、寄生虫感染

寄生虫性肝纤维化,如血吸虫性肝纤维化,由于长期或反复感染血吸虫,虫卵沉积在肝脏中,虫卵及其代谢产物引起肝脏炎症和纤维化,最后形成血吸虫病性肝硬化。

七、其他

造成肝纤维化的病因还包括原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、先天性胆道闭锁、家族性进行性肝内胆汁淤积等。此外,脂肪肝也是近年来常见的造成脂肪性肝纤维化的重要因素。

第二节 肝纤维化的发病机制

肝纤维化是机体对各种病因引起的慢性肝损伤后的一种损伤修复反应,表现为炎性细胞募集并诱发级联反应,肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB)激活和再生,细胞外基质(ECM)成分特别是胶原等过度形成和沉积。多种细胞和分子通过各种方式作用于肝纤维化的不同环节,最终导致 ECM 合成和降解不平衡,是各种原因引起的慢性肝病向肝硬化发展所共有的病理改变和必经途径。

一、MFB 的来源

MFB 是肝纤维化 ECM 的主要来源细胞。MFB 主要由 3 种前体细胞活化而来。

1. 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC) HSC 位于 Disse 间隙,是 MFB 的主要来源。

HSC 又称储脂细胞,在肝脏内主要负责储存和代谢维生素 A 脂滴。HSC 在受到包括炎症在内的多种因素作用下可被激活,分泌大量 ECM,通过收缩和迁移而促进肝纤维化。

2. 骨髓中的间质细胞 近年来动物模型和人体内的研究均证实,MFB 可由骨髓间充质干细胞分化而来。

3. 上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT) 创伤愈合、组织重构和纤维化过程中可出现 EMT。在肝脏发育过程中,HSC 来自次间质层细胞,是发生部分 EMT 的上皮细胞。

二、HSC 的激活机制

HSC 是肝脏 ECM 产生的主要细胞来源。各种致病因子持续作用于肝脏,对肝脏造成损伤,启动一系列的复杂机制,最终 HSC 被激活,其表型由静息型转化为激活型,产生大量的 ECM。HSC 的激活可以分为 3 个阶段:①起始阶段:早期基因表达与表型变化;②持续阶段:分泌细胞因子及 ECM 阶段;③消退阶段:凋亡或恢复为静止型。

1. 起始阶段 最早表现为相关基因的表达与表型的变化。在 HSC 激活的初始阶段,肝细胞、库普弗细胞(KC)、肝窦内皮细胞及血小板等分泌多种细胞因子包括转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、血小板衍生生长因子(PDGF)、表皮生长因子(EGF)等,通过旁分泌作用激活 HSC,促进肝纤维生成。

2. 持续阶段 在此阶段 HSC 行为上至少有 6 种不同的表现,即增殖、趋化、纤维生成、收缩、基质降解及维生素 A 的丢失。在整个过程中 HSC 合成 ECM 明显增加,一方面是量的改变,通过 HSC 的不断增殖来完成;另一方面是质的改变,每个 HSC 合成 ECM 的能力增加。各个环节分别有相应的细胞因子参与信号传导通路的调控。

3. 消退阶段 消退阶段可以通过两种途径来减少活性 HSC 的数目,即将活性 HSC 逆转至静息状态或者通过凋亡途径实现活化 HSC 的清除。

三、参与肝纤维化的免疫细胞及分泌的细胞因子

肝纤维化的过程与各种免疫细胞密切相关。参与肝纤维化的免疫细胞包括单核-巨噬细胞、树突细胞、淋巴细胞及 NK 细胞。肝脏内免疫细胞分泌的细胞因子有促进 ECM 合成的,如 PDGF、TGF- β 、白细胞介素;也有抑制 ECM 合成的,如 IFN- γ 。

第三节 肝纤维化的诊断

正确的早期诊断是有效治疗的先决条件,对预防肝硬化及肝癌发生有极为重要的意义,目前肝纤维化诊断分为有创性检查和无创性检查两大类。

一、有创性检查

1. 肝活检 目前仍是肝纤维化诊断的金标准,在诊断肝纤维化时敏感度及特异度最高。肝活检是一种创伤性检查,为进一步降低肝活检的风险,需严格掌握适应证和禁忌证,并推荐影像学引导下的活检。这种损伤性检查存在诸多不足,如具有创伤性、难以重复穿刺活检、有一定的并发症、病变在肝脏内不均匀、存在检查者与观察者之间的差异、标本数量较少、标本长度不够易出现低估以及标本破碎及肝包膜下纤维化可造成假象等,因此应用受到限制。

临床上所使用的病理学分期有 Knodell, Scheuer, Ishak, Chevallier, Metavir 等评分系统。我国在 1985 年制定了慢性肝炎肝纤维化病理分类的方法,该方法制定参照了 Scheuer 评分系

统,将炎症程度(G)分成了5个期G0~G4,将纤维化的程度(S)分成了5个期S0~S4。目前我国主要按照2000年病毒性肝炎防治方案进行肝纤维化的分期。

2. 肝静脉压力梯度(HVPG) 通过肝静脉插管测定肝静脉楔压和游离肝静脉压,两者之差即为HVPG,可反映门静脉压力。HVPG水平与进展期肝纤维化的程度密切相关,可作为肝活检的有效补充,用以评估肝纤维化。

二、无创性检查

1. 血清纤维化标志物 主要分为间接和直接标志物两大类。间接标志物有血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平、凝血功能和血常规等,它们能反映肝功能变化,但无法准确反映肝纤维化程度。直接标志物包括透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原氨基末端肽(PⅢNP)Ⅰ和Ⅳ型胶原、层粘连蛋白(LN)、基质金属蛋白酶(MMP)和金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)等。目前已知的直接标志物中没有一项能成为有效评估肝纤维化程度的理想指标,因为它们都有非肝特异性及受自身代谢、清除或分泌因素的影响等缺陷。

2. 无创性诊断模型 目前已对数个以血清学检查结果为参数的肝纤维化无创诊断模型进行了评价,部分模型对肝纤维化的诊断价值较高,但由于血清学结果不能完全代表肝脏病变以及模型受到肝纤维化病因和程度的影响,无创模型只能在一定程度上替代肝活检。常用无创诊断模型如APRI、Fibrotest、ELF、FIBROSpect、Hepascore、FibroMeter、FibroFast等对晚期肝纤维化的诊断有一定价值,而对早、中期肝纤维化的预测价值不尽如人意。在原有研究基础上作了改进新出现的血清学模型,其预测价值有所提高,如FIB-4(年龄、血小板计数、AST、ALT)联合APRI、GUCI模型($AST \times PT - INR \times 100 / \text{血小板计数}$)、SHASTA指数等。

3. 影像学 主要包括普通超声、瞬时弹性超声(Fibroscan)、CT、磁共振(MRI)、磁共振弹性超声(MRE)、弥散加权MRI(DWI)及磁共振波谱分析(MRS)等。超声、CT、MRI为普通检查,对有门脉高压的晚期肝纤维化诊断价值较高,对轻、中度肝纤维化的诊断价值不大。Fibroscan、MRE、DWI及MRS等技术是近年来发展起来的技术,它们使用简单、可动态观察病情变化,对肝纤维化早、中期的诊断有较高准确性。缺点是费用高,患者难以负担,限制了其临床应用。

4. 蛋白组学及糖组学 蛋白组学及糖组学在诊断肝纤维化时具有极高的灵敏度及特异性,不但有助于肝纤维化病理分期的诊断,也可以用于研究肝纤维化的发生、发展的机制。这些新的诊断有待更大规模的前瞻性临床研究来验证其临床效果,目前因费用高昂而无法推广。

近些年来,国内外的学者研究了将各种诊断手段联合使用来判断肝纤维化。其中最具有代表性的是纤维化评估序列公式,该公式是由无创诊断模型APRI、Fibrotest及肝活检相联合来诊断肝纤维化,可以减少肝活检,提高诊断的准确率。

第四节 肝纤维化的治疗

一、肝纤维化治疗的基本原则

- (1) 了解病因、病理生理基础和纤维化进展的自然史;
- (2) 明确纤维化的分期及疾病的活动程度;
- (3) 满足安全、有效并对肝脏有特异性靶向要求;
- (4) 合理安排科学序贯性和治疗的时间性。

二、肝纤维化的治疗方法

1. 病因治疗 这是抗肝纤维化最根本的途径,致病因素的持续存在是造成肝纤维化不断进展的关键因素,在疾病的早期阶段,去除原发病因可有效减轻肝纤维化程度,甚至可使其逆转并恢复正常结构。酒精性肝病患者戒酒、肝豆状核变性患者的祛铜治疗、血色病患者静脉放血治疗等都可取得显著疗效。慢性病毒性肝炎患者,如慢性乙型肝炎患者应用 IFN 或核苷(酸)类似物如拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定等抗病毒治疗,慢性丙型肝炎患者应用 IFN 抗病毒治疗,通过有效抑制病毒的复制,从而改善肝纤维化程度。

2. 细胞保护/抗氧化治疗 预防和治疗肝细胞损伤是阻断肝纤维化发生和发展的基础,许多细胞保护药物已应用于临床。主要药物包括抗氧化剂(如还原型谷胱甘肽、S 腺苷蛋氨酸、维生素 E 等)、脂氧酶抑制剂、钙离子通道阻断剂等。

3. 抗炎/免疫调节治疗 肝脏慢性炎症刺激可持续活化 HSC,而宿主免疫反应对肝纤维化的发生、发展也起重要作用。通过阻止病毒和毒素等侵袭因素、拮抗促炎性细胞因子或增强抗炎性细胞因子的作用或抑制宿主免疫反应,可阻止肝纤维化的发生和发展。常用的药物有糖皮质激素、秋水仙碱、白细胞介素(IL)等。

4. 抑制 HSC 活化,促进其凋亡 HSC 的增殖和活化是肝纤维化发生、发展的中心环节,因此下调 HSC 活化、抑制 HSC 增殖、收缩,促进 HSC 凋亡是抗纤维化的重要措施之一。在 HSC 活化中起了关键作用的细胞因子可分为促进因子和抑制因子,因而分别采取拮抗或增强细胞因子作用的措施。在诸多细胞因子中,TGF- β_1 是最重要的促纤维化细胞因子,而 IL-10 是抑制肝纤维化的细胞因子。针对细胞因子的治疗如抗 TGF- β_1 治疗、注射 IL-10 等的研究,其疗效在动物实验中已得到初步证实。

5. 调节 ECM 合成和降解 肝纤维化发生、发展过程中存在着以胶原为主的肝脏 ECM 各成分合成增多,降解相对不足,从而导致过多沉积在肝内。目前认为 MMP 在肝内 ECM 降解过程中发挥重要作用,因此可通过调节 MMP 及 TIMP 的平衡以促进 ECM 降解。

6. 刺激肝细胞再生治疗 促肝细胞生长素是一种多功能细胞因子,能刺激多种类型细胞分化增生和再生,而且有抗肝纤维化的作用。

7. 中医药治疗 抗纤维化的西药大多还处在实验研究阶段,疗效不确切、不良反应多。自 20 世纪 70 年代开始,国内外学者致力于抗纤维化的中医药研究,发现中医药治疗肝纤维化有其独特的优势,包括单味中药(如丹参、黄芪、苦参、大黄、冬虫夏草、莪术等)和复方制剂(如扶正化瘀 319 方、复方鳖甲软肝片、复方 861 合剂、小柴胡汤等)。

8. 基因治疗 近年来,随着对肝纤维化发生机制研究的深入及基因治疗技术的发展,针对肝纤维化发生的多个环节,应用核酶、反义核酸、小干扰 RNA、转基因及基因剔除等技术在基因水平进行调控,将可能抑制肝纤维化发展。目前肝纤维化基因治疗在细胞因子调控、融合基因治疗、小干扰 RNA 技术运用及靶向载体研究方面取得了较大进展,为抗肝纤维化治疗带来了新希望。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝病杂志,2005,13(12): 881~889
- [2] Dancygier H, Schirmacher P. Fibrogenic reaction. Clin Hepatology, 2010;251~268
- [3] Lim YS, Kim WR. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease. Clin Liver Dis, 2008,

12:733~746

- [4] Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive disease in the United States Part III : liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology*, 2009,136:1134~1144
- [5] Friedman SL. Hepaticfibrosisooverview. *Toxicology*, 2008,254:120~129

(温州医科大学附属第一医院 金小亚)

第二章 肝星状细胞的分布、起源与功能

内容提要:肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是肝脏内重要的非实质细胞,具有多功能、变化不定的特性。正常状态下,HSC 通过调节细胞外基质的合成和降解维持肝脏正常的组织结构。肝脏损伤时 HSC 可在多种细胞因子及活性氧自由基作用下被激活,转化为具有收缩和胶原分泌特性的肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB),其在肝纤维化发生、发展中发挥重要作用,是导致肝硬化、肝衰竭的主要原因。除此之外,许多研究发现,HSC 还具有其他重要功能,如参与肝脏再生、门脉高压、免疫调节和免疫抑制等,是一种重要的多功能间充质细胞。因此,深入研究 HSC 的分布、起源与功能将对治疗肝纤维化、提高患者生存率具有重要意义。

关于 HSC 的研究已经有 100 多年的历史。1876 年,德国学者库普弗用氯化金染色首次发现肝脏中有一种呈星状形态的细胞,称之为 sternalzellen(德语的“星形”细胞)。他当时只进行了组织学扫描,未对其进行功能研究。1882 年,Rothe 证实了库普弗的发现,但没能明确这些细胞的功能,也没能与具吞噬功能的肝脏巨噬细胞(即库普弗细胞,KC)进一步区分。1951 年日本学者 Ito 通过脂肪染色法发现人的肝窦周围有一种富含脂质小滴的细胞,并将之命名为 Ito 细胞或贮脂细胞(fat storing cell)。1966 年,Bronfenmajer 证实了 Ito 细胞的发现,重新将其命名为脂细胞。1971 年,Wake 采用电镜结合氯化金染色法和苏丹红染色法发现 Ito 细胞和星状细胞属同一类型,并指出这种细胞富含维生素 A 和脂质小滴,并认识到 HSC 是和肝巨噬细胞完全不同的细胞类型。之后,Kent 及其他学者发现这种细胞与胶原纤维和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)密切相关。1996 年,为了纪念库普弗的发现,*Hepatology* 杂志发表了 98 位著名国际肝病学家的建议,对该类细胞仍然以 HSC 命名。

第一节 HSC 的分布

HSC 位于肝血窦内皮细胞(sinusoidal endothelial cell, SEC)与肝细胞之间的 Disse 间隙中,占肝脏固有细胞总数的 5%~15%,是肝 ECM 的主要来源,对维持肝内微环境的动态平衡有重要作用。其形态不规则,胞体呈纺锤形而胞核呈卵圆形或长形,胞质富含维生素 A 脂滴,核周胞质具有显著的树突状突起,每条突起上又有许多棘状“微突起”。位于窦周间隙的 HSC 通过分枝状突起与肝细胞密切接触。在肝细胞基底面,HSC 的胞质突起包埋邻近肝细胞的隐窝内;在内皮下的突起部分卷绕内皮细胞和肝细胞之间的窦状隙,并常常由一个细胞包绕两个以上相邻的窦状隙。这种与邻近细胞的密切关系有利于细胞间传输可溶性介质和细胞因子,感知趋化信号并传导至细胞内的机械装置产生收缩力、表达神经营养素及受体并可直接与神经末梢接触产