

重视肝纤维化的治疗

徐列明

徐列明, 上海中医药大学肝病研究所 上海中医药大学附属曙光医院 上海市 201203

徐列明, 1982年上海中医学院本科毕业, 1992年上海中医药大学获博士学位, 教授, 主要从事中医内科(肝病), 专于肝纤维化的临床和实验研究。

上海市重点学科建设项目资助, 项目编号Y0302

通讯作者: 徐列明, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学肝病研究所, 上海中医药大学附属曙光医院。
xulieming@chinatcm.net

电话: 021-51322445 传真: 021-51322445

收稿日期: 2006-03-13 接受日期: 2006-04-17

摘要

肝硬化的最基础治疗措施, 应是抗肝纤维化。我国已有数个经SFDA批准上市的抗肝纤维化中药制剂用于临床。应用中医药开展抗肝纤维化治疗, 能使我国肝病研究在国际学术界独树一帜。在抗肝纤维化的临床实践中, 我们面临的问题: 什么时候开始治疗肝纤维化为宜? 抗肝纤维化疗程应多长? 病因去除后肝纤维化是否还会进展? 转氨酶正常的带病毒者是否需要抗肝纤维化治疗? 抗肝纤维化与其他疗法的关系? 本文围绕这些问题加以述评, 认为肝纤维化治疗愈早愈好, 需长期坚持; 肝纤维化可不受病因影响, 主动进展; 转氨酶正常的带病毒者要注意治疗肝纤维化; 抗病毒治疗联合抗肝纤维化治疗可提高疗效。

关键词: 肝纤维化; 肝硬化; 抗病毒; 治疗

徐列明. 重视肝纤维化的治疗. 世界华人消化杂志 2006;14(17):1649-1653

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1649.asp>

0 引言

据统计, 我国仅慢性乙型肝炎患者就达2000万人, 他们中有相当一部分人伴有肝纤维化。如未接受正确治疗, 20%以上的慢性乙型肝炎患者可发展为肝硬化患者。这些患者病情多缠绵反复, 预后多较差。如何治疗这类患者, 是世界性难题。Roberts *et al* 回顾分析了1968年至1999年英国牛津地区8192名住院肝硬化患者的死亡情况, 发现肝硬化患者在住院后1 a内的死亡率为34%, 在30 a内这一死亡率保持不变, 是该地区总人口

死亡率的16.5倍。Gluud以“肝硬化死亡率: 35 a未变”为题撰文, 对此令人沮丧的结果加以评论。他指出: 我们已应用了许多新的干预措施希望能降低死亡率。这些措施在当时都已被推荐, 如肝移植、内镜治疗静脉曲张出血、用 β -阻滞剂预防静脉曲张出血和再出血、给予针对乙肝或丙肝的抗病毒药物, 以及预防和治疗肝硬化并发症的抗生素, 但是为什么事与愿违呢? 他认为有3种主要的原因: (1)错误的发现、有关干预有效性的观念被误导和使用干预措施不正确。错误的发现包括: ①患者掺和, 如肝硬化门诊患者每年以2%的速率增加, 其中因病情严重者入院增加的死亡人数, 抵消了治疗措施改进后的死亡率下降的幅度; 30 a前很少有“非酒精性脂肪性肝炎”和“非酒精性肝纤维化和肝硬化”的诊断, 而现在这些疾病已成趋势, 这部分病情不严重的患者从酒精性肝硬化中划出也可造成影响; ②抽样错误; ③统计上的II类错误的影响等。(2)上述被认为有效的干预措施实际上并不能有效降低肝硬化的死亡率。(3)医生应用的一些干预措施的疗效尚未得到循证医学的证实。Gluud建议开展广泛合作, 研究新的治疗方法以提高肝硬化的疗效^[1]。

肝硬化的最基础治疗措施, 应落实到抗肝纤维化上。抑制、阻断或逆转肝纤维化, 可使肝硬化进展延缓、停止发展甚至有所减轻^[2]。近20 a来, 发达国家对肝纤维化和肝硬化的发病机制研究很深, 但在肝纤维化的治疗方面成果不多。2005年, 中国中西医结合学会肝病分会在上海主办了“首届国际中西医结合肝病学术会议”, 当今国际知名肝纤维化研究学者Scott L. Friedman教授在特邀报告中指出: “对肝纤维化基本机制深入了解, 使有效抗肝纤维化治疗实际可行。肝星状细胞活化的发现提供了1种重要的网络以确定抗肝纤维化疗法的作用点。这些疗法包括: ①治疗原发病以预防损伤; ②减轻炎症或宿主的反应以避免刺激肝星状细胞活化; ③直接下调星状细胞的活化; ④抵消星状细胞

■背景资料

各种慢性肝病都伴有肝纤维化的病理改变, 因此抗肝纤维化是治疗慢性肝病的重要方面。近30 a来的研究已改变了以往认为肝纤维化不可逆转的观点, “肝纤维化经过适当的治疗可以减轻或治愈”已得到共识。近年来有关肝硬化是不治之症的观点也受到挑战, 愈来愈多的证据显示肝硬化经过治疗也是可以逆转的。科技先进国家相关基础研究深入, 但是临床药物的研发尚处于实验室阶段。我国发掘祖国医学宝库, 已有数个中药制剂经SFDA批准作为新药在临床用于治疗肝纤维化, 已证实具有相当的疗效。开创临床肝纤维化治疗新纪元的重任已历史性地落在我国肝病工作者的肩上, 我们应当利用这一优势, 在实践中解答前人无法解决的临床难题。

■研发前沿

科技发达国家对肝纤维化的机理研究已深入到分子生物学水平。围绕调控肝星状细胞的活化和凋亡,研发基因疗法和生物疗法抗肝纤维化,是国际肝病研究领域的热点之一。我国近几年开发中医药抗肝纤维化的制剂比较热烈,我们应当利用中医药的优势,将临床抗肝纤维化治疗的研究作为我国肝病研究的前沿,以此开创具有我国特点的研究热点。Scott Friedman提出当务之急要解决2个问题:一是发展更好的诊断方法以帮助确定肝纤维化的疗效、明确临床试验的终点;二是需要建立1种能使任何慢性肝病肝纤维化病理停止发展甚至逆转的抗肝纤维化疗法。我国抗肝纤维化已进入临床实用阶段,一些问题如哪些患者是抗肝纤维化治疗的适宜对象?何时开始抗肝纤维化治疗为宜?疗程应多长?肝硬化患者是否也需抗肝纤维化治疗?都亟待临床实践中寻找答案,得到验证。

的增殖、形成纤维、收缩和/或对炎症的反应;⑤刺激星状细胞的凋亡;⑥由刺激细胞产生基质金属蛋白酶、下调基质金属蛋白酶抑制物或直接给予金属基质蛋白酶以增加细胞外基质的降解^[3]。但是在2005年召开的第56届美国肝病年会上,仍缺乏令人振奋的治疗肝纤维化和肝硬化的临床研究报告。Friedman在美国年会期间的1次晨会中指出,抗肝纤维化的生物制剂如可溶性TGF- β 1受体因半衰期短而无法应用于临床,基因疗法在最近的20-30 a内应用于临床的可能性也不大。因而笔者预计西方国家肝硬化的死亡率在未来数年仍将维持在较高水平。Friedman指出:逆转肝纤维化的前景现在已引起了巨大的兴趣,基础科学的发展正在转化为新的有希望的抗肝纤维化疗法。在未来25 a里,治疗肝硬化的梦想将变为现实^[4]。开创临床肝纤维化治疗新纪元的重任已历史地落在我国肝病工作者的肩上。我国已有数个经SFDA批准上市的抗肝纤维化中药制剂可用于临床,已证实具有相当的疗效。我们应当利用我国在国际肝病领域仅有的这点“优势”,在肝纤维化和肝硬化临床治疗上独树一帜,在国际讲坛上争得一席之地。在抗肝纤维化的临床实践中,我们面临这些问题:什么时候开始治疗肝纤维化为宜?抗肝纤维化疗程应多长?病因去除后肝纤维化是否还会进展?转氨酶正常的带病毒者是否需要抗肝纤维化治疗?抗肝纤维化与其他疗法的关系?

1 肝纤维化治疗愈早愈好,需长期坚持

Friedman教授在上海会议指出,“不仅肝纤维化是可逆的,肝硬化的可逆问题也逐渐明晰起来。丙肝、乙肝、丁肝和酒精性肝病所致肝硬化的可逆性现已被很好地证明了”^[3]。由此可见,在可逆的肝纤维化阶段给予适当的抗肝纤维化治疗,可以取得较好的疗效。即使患者已是肝硬化了,仍然有逆转的可能性存在,仍应积极地抗肝纤维化治疗。最近,Friedman撰文,建议用“regression”表示“逆转”肝纤维化或肝硬化,其定义是纤维化的程度较前减轻,而不必对逆转的幅度量或要求组织学完全恢复到正常。相应的临床重要概念是达到纤维化稳定或面对持续的肝损伤不再进展^[4]。笔者认为,理性的肝纤维化治疗的目标应该由最高目标和最低目标两部分组成:肝纤维化阶段的最高目标是完全逆转肝纤维化,最低目标是阻断或延缓肝纤维化进展;肝硬化阶段的最高治疗目标是阻断肝

纤维化进展,最低目标是延缓肝纤维化进展。因此我们应当争取尽早干预肝纤维化的形成,以实现治疗的最高目标。

从生化角度分析,纤维组织中的主要成分胶原蛋白一旦“共价交联”,结构将变得相当稳定,不易被基质金属蛋白酶所降解,因此胶原蛋白的共价交联是阻碍肝硬化逆转的重要因素^[5]。我们现有的抗肝纤维化中药制剂,其主要机制可能主要在于通过抑制肝星状细胞的活化从而抑制细胞外基质的合成分泌,以及通过提高金属基质蛋白酶活性从而促进细胞外基质的降解^[6-9]。在有效针对胶原蛋白共价交联的抗肝纤维化治法方药问世以前,我们只能“设卡”在胶原蛋白共价交联之前,以防止细胞外基质在肝脏沉积,所以肝纤维化治疗宜早。研究发现这种共价交联与肝星状细胞的活化密切相关,而肝星状细胞在肝病时是不断活化的(见下文),因此在找到有明确的促进活化肝星状细胞凋亡的治疗方法以前,肝纤维化需要长期不松懈的连续治疗。

2 肝纤维化可不受病因影响,主动进展

有人认为只要失去病因的刺激,例如清除病毒或戒酒,肝纤维化就不会再发展甚至可能逆转,因此不必特意抗肝纤维化。我认为这种认识上的误区来源于对肝纤维化形成机制缺乏足够了解。10多年前我们就知道,肝星状细胞的活化主要有2条途径:由病因刺激损伤的肝细胞以及枯否细胞和内皮细胞等能合成分泌一些细胞因子,激活肝星状细胞,这称为旁分泌途径;而肝星状细胞活化后也能合成分泌相同的细胞因子,自我进一步激活,此谓自分泌途径^[10]。这一认识至今仍被认可^[11]。自分泌途径一旦开放,意味着即使没有病因的进一步刺激,肝纤维化也可能主动进展。因此病因治疗和原发病的治疗不能代替抗肝纤维化治疗。在参加56届美国肝病年会期间,我曾与Friedman教授专门探讨了这一问题,他完全同意我的看法,并指出如果不能完全消除病因,例如不能彻底清除乙肝病毒,那么少量残存病毒通过刺激免疫系统损伤肝细胞后,仍然可以刺激肝纤维化的形成。

3 转氨酶正常的带病毒者要注意治疗肝纤维化

对慢性HBV携带者,如肝炎病变不明显或未作肝组织学检查,国内外各种《抗乙肝病毒用药指南》都建议暂不进行治疗。对非活动性HBsAg携带者,各《指南》也都认为一般不需治疗^[12]。需

要明确的是, 这里所称的“治疗”是特指“抗乙肝病毒治疗”。对这类人员不作抗乙肝病毒治疗的理由是疗效不好. Yalcin *et al*曾对转氨酶为正常水平的13个HBeAg阳性慢乙肝患者[男7女6, 平均年龄 23.3 ± 5.8 岁, 平均ALT活性为450 nkat/L(350-667 nkat/L)(原文27 IU/L, 21-40 IU/L), 平均HBV DNA为4116 ng/L(2885-6628 ng/L)]给予了3 mo疗程的拉米夫定治疗, 并与33例不接受治疗的患者[男18女15, 平均年龄24.8-6.9岁, 平均ALT活性为500 nkat/L(317-650 nkat/L)(原文30 IU/L, 19-39 IU/L), 平均HBV DNA为4094 ng/L (782-7387 ng/L)]相对照. 观察到拉米夫定在降低HBV DNA到不可检测的水平、HBeAg/anti-HBe血清转换以及降低转氨酶活性等方面都没有明显的作用. 治疗开始后第12 mo的HBV DNA和ALT与治疗前的差值在2组间无差异. 治疗组无1例发生HBeAg血清转换和由HBsAg阳性转换为抗-HBs阳性^[13].

假如以转氨酶活性在正常范围内来判断肝炎是“非活动性”, 可能会得出错误的结论. 韩国保险公司曾对94 533例男性和47 522例女性作了为期8 a的随访, 研究正常范围的血清转氨酶浓度与肝病死亡率之间的关系. 他们根据死亡证明获得肝脏疾病死亡率, 发现转氨酶浓度与肝脏疾病的死亡率有正相关, 甚至在正常范围内(583-667 nkat/L)(原文35-40 IU/L)也是如此. 与浓度<333 nkat/L(原文<20 IU/L)相比, 谷草转氨酶的浓度为333-483 nkat/L(原文20-29 IU/L)和500-650 nkat/L(原文30-39 IU/L)时, 调整后的相对危险性分别为男性为2.5(95%可信区间2.0-3.0)和8.0(6.6-9.8), 女性为3.3(1.7-6.4)和18.2(8.1-40.4). 谷丙转氨酶相应的危险性分别为男性2.9(2.4-3.5)和9.5(7.9-11.5), 女性3.8(1.9-7.7)和6.6(1.5-25.6). 作者提出谷草转氨酶和谷丙转氨酶预测男性肝脏疾病的最佳临界点分别为517 nkat/L及500 nkat/L(原文31 IU/L及30 IU/L). 结论是: 对于转氨酶活性轻度升高但仍在正常范围者, 应密切观察并进一步进行肝脏疾病的检查^[14]. 如对此类人群作肝穿刺检查, 可以发现肝脏有哪些病理改变呢? 广州第八人民医院杨湛 *et al*对112例转氨酶在正常范围内的慢性HBsAg携带者进行了肝活检, 结果显示肝组织学有病理改变者占89.3%(100/112). 其中炎症改变分布G₁ 68.8%(77/112), G₂ 16.1%(18/112), G₃ 3.6%(4/112), G₄ 0.9%(1/112); 纤维化程度

分布S₀ 17.9%(20/112), S₁ 41.1%(46/112), S₂ 25.9%(29/112), S₃ 3.6%(4/112), S₄ 0.9%(1/112). 肝组织炎症程度与同期HBeAg及HBV DNA定量水平无关; 肝组织纤维化程度与HBV DNA定量水平也无关; S₂期中以HBeAg(-)患者所占比例为多($P < 0.01$), 且外周血中HA、PIIIP有明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)^[15]. 这项非常有价值的研究提示我们, 那些无症状且肝功能也正常的乙肝带病毒者的肝脏实际大多有炎症存在, 很可能已经有肝纤维化了. 如果不给予任何治疗, 任其发展, 若干年后无纤维化者可能出现肝纤维化, 已有肝纤维化者可发展为肝硬化. Colletta *et al*的研究给了我们这方面更多的证据, 他们对40例未经治疗的HCV-RNA阳性患者作了2次肝穿刺检查, 前后平均间隔78.5 mo, 观察期间受试者的ALT浓度从未超过正常值上限的1.2倍. 他们观察到在第1次肝穿刺时, 仅有1例(2.5%)有明显的肝纤维化($\geq F2$), 而在第2次肝穿刺时, 这个数字增加到14例(35%)^[16]. 最近1份来自意大利的报告提供了以下资料: 他们在为期10 a的研究和观察中, 共收集了207例 (平均年龄 49.7 ± 11.6 岁) 抗HCV阳性同时ALT在正常水平(<500 nkat/L, 原文<30 IU/L)的资料. 其中189例在研究初期HCV RNA阳性, 到观察期末有25例转为阴性, 平均病毒载量1 320 500 kU/L, 101(48.8%)例的ALT持续正常, 106例(51.2%)的ALT不时升高到(2-3)×UNL. 肝脏病理组织学显示: 1.4%的患者无损伤, 轻微改变占24.2%, 慢性中等度肝炎为40.6%, 伴或不伴有肝硬化的严重肝炎为33.8%. 5 a后在101例ALT正常者中, 有5例的ALT升高, 72/96患者直至第2次肝穿刺ALT都持续正常. 尽管没有生化指标的异常, 在HCV阳性而ALT持续正常者中有20.8%显示明显的纤维化. 因此报告提出, 确认ALT正常的病毒携带者需要长达5 a的连续观察; 以血清HCV RNA或ALT水平来预测肝纤维化的活动度及程度都不可信^[17]. 我们平时在临床上经常遇到一些患者, 称数年前感染了乙肝病毒, 但转氨酶活性一直在正常范围之内, 因医生告知不需治疗而未予重视, 结果拖成了肝硬化. 笔者非常赞成最近发布的《慢性乙型肝炎防治指南》^[18]的建议, “对慢性HBV携带者, 应动员其作肝组织学检查.” 如病理发现有炎症和纤维化, 不论是否抗病毒治疗, 都要抗肝纤维化治疗, 其理由来自于我国著名肝脏病理学家胡锡琪教授的病理观察, 他对慢乙肝患者治疗前后

■ 相关报道

Friedman和Bansal为Hepatology创刊25周年撰写的Reversal of hepatic fibrosis—fact or fantasy? (Hepatology 2006;43, Suppl 1: S82-88), 对过去25 a肝病研究领域特别是肝纤维化研究领域所取得的成就作了精辟的总结, 提出不但肝纤维化是可逆的, 肝硬化也是可以逆转的. 他们建议用“regression”表示“逆转”肝纤维化或肝硬化, 其定义是纤维化的程度较前减轻, 而不必对逆转的幅度量化或要求组织学完全恢复到正常. 相应的临床重要概念是达到纤维化稳定或面对持续的肝损伤不再进展. 认为逆转肝纤维化的前景现在已引起了肝病学者巨大的兴趣, 基础科学的发展正在转化为新的有希望的抗肝纤维化疗法. 他们乐观地预计, 在未来25 a里, 治疗肝硬化的梦想将变为现实.

■创新盘点

肝硬化的最基础治疗措施,应落实到抗肝纤维化上。抑制、阻断或逆转肝纤维化,可使肝硬化进展延缓、停止发展甚至有所减轻。本文围绕在抗肝纤维化的临床实践中医生和患者共同面临的问题加以述评,认为肝纤维化治疗愈早愈好,需长期坚持;肝纤维化可不受病因影响,主动进展;转氨酶正常的带病毒者要注意治疗肝纤维化;抗病毒治疗联合抗肝纤维化治疗可提高疗效。提出肝纤维化的治疗目标应该由最高目标和最低目标两部分组成:肝纤维化阶段的最高目标是完全逆转肝纤维化,最低目标是阻断或延缓肝纤维化进展;肝硬化阶段的最高治疗目标是阻断肝纤维化进展,最低目标是延缓肝纤维化进展。

2次肝穿刺标本的对比观察,得出的结论是慢性肝炎不伴纤维化,炎症易吸收消失;慢性肝炎伴纤维化,炎症难以吸收消失^[19]。如果患者血清转氨酶活性虽在正常范围但接近正常值的上限达1年以上,又不愿作肝穿刺检查,根据前述韩国保险公司和广州八院提供的数据,估计会有肝脏炎症和肝纤维化,因此建议要及时保肝抗肝纤维化治疗。

4 肝窦毛细血管化阻碍了药效的发挥和肝细胞的修复

胡教授提出“慢性肝炎伴纤维化,炎症难以吸收消失”的观点是很有道理的。Shindo *et al*^[20]在抗病毒治疗慢性乙型肝炎时也发现,在肝纤维化存在的情况下,干扰素的药效发挥受限,拉米夫定的疗效虽不受影响,但是肝纤维化进展快速的患者服拉米夫丁后YMDD变异很快就会出现。这种现象可能与肝纤维化时的一个重要病理特点-“肝窦毛细血管化”有关^[21-23]。正常肝窦内皮细胞胞体富有窗孔,细胞间连接也很松散留有孔隙,肝窦内皮面向狄氏间隙侧覆盖着1层充满筛孔的功能性基底膜。这些孔隙结构允许血液中的某些成分通过,进入狄氏间隙,与肝细胞进行物质交换。肝脏受损后,肝窦内皮细胞肿胀、窗孔消失、细胞连接紧密,活化的肝星状细胞合成分泌I型胶原、形成致密的基底膜,使肝窦变成毛细血管样的结构。此种病理变化,影响了肝窦对肝细胞的血液供应,从而使肝细胞与肝窦之间的物质交换发生障碍^[24]。通过抗肝纤维化,可以抑制甚至逆转“肝窦毛细血管化”^[25],改善肝脏血液微循环,改善肝细胞的血液供应,也能使吸收在血液中的抗病毒药物和保肝降酶药物成分更多更好地与肝细胞接触,发挥药效。而抗病毒有效的结果,则是减轻肝内的炎症,减少肝细胞的损伤,从而减少对肝星状细胞的旁分泌激活。抗病毒药物和抗纤维化药物联合应用,双管齐下,既能提高抗病毒的疗效,也能增强抗肝纤维化的疗效。我们已经积累了相关疗效较好的病例资料。

总之,抗肝纤维化已进入我国临床实践,我们对这一疗法的认识将随着应用实践不断加深并得到检验。Hans Popper教授的至理名言:“谁能阻止或延缓肝纤维化,谁将能医治大多数慢性肝病(Anyone who can stop or delay liver fibrosis would be able to cure most chronic liver diseases.)^[26]”我们记忆犹新。重视肝纤维化治

疗,应用中医药开展抗肝纤维化治疗,能使我国肝病研究在国际学术界独树一帜,可望降低肝硬化患者的死亡率。

5 参考文献

- 1 Gluud C. Mortality from cirrhosis: lack of progress over the last 35 years. *Gut* 2005; 54: 1523-1526
- 2 Chuang JH, Wang PW, Tai MH. An adipocentric view of liver fibrosis and cirrhosis. *Chang Gung Med J* 2004; 27: 855-868
- 3 Friedman SL. Hepatic Fibrosis, The new frontier in liver disease. 上海: 首届国际中西医结合肝病学术会议论文汇编 2005: 8-19
- 4 Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis-fact or fantasy? *Hepatology* 2006; 43: S82-S88
- 5 上海第一医学院. 医用生物化学(下册). 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1979: 1285
- 6 刘平. 中医药在抗肝纤维化治疗中的优势. 中国中西医结合杂志 2002; 22: 328-329
- 7 崔红燕, 姜哲浩, 刘成, 刘成海. 扶正化瘀方对肝纤维化大鼠间质性基质金属蛋白酶活性的影响. 上海中医药大学学报 2003; 17: 35-38
- 8 张杰, 徐列明. 中医药治疗实验性肝纤维化作用机制研究进展. 中西医结合学报 2003; 1: 142-145
- 9 薛冬英, 徐列明, 洪嘉禾. 浅谈中药复方在抗肝纤维化中的作用. 中国中医药信息杂志 2003; 10: 34-35
- 10 徐列明, 曾明德. 贮脂细胞体外培养及其生物功能的研究进展. 中华消化杂志 1992; 12: 112-114
- 11 张锦生. 肝星状细胞激活的内在机制. 世界华人消化杂志 2005; 13: 831-834
- 12 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39: 857-861
- 13 Yalcin K, Degertekin H, Kokoglu OF, Ayaz CA. Three-month course of lamivudine therapy in HBeAg-positive hepatitis B patients with normal aminotransferase levels. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15: 1-3
- 14 Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. 正常血清转氨酶浓度与肝病死亡率危险性的关系: 前瞻性队列研究. 英国医学杂志中文版. *BMJ* 2004; 328: 983
- 15 杨湛, 张春兰, 范慧敏, 李文莉, 张建珍, 马俊卿. 慢性HBsAg携带者肝组织学改变与临床. 上海: 首届国际中西医结合肝病学术会议论文汇编 2005: 73-74
- 16 Colletta C, Smirne C, Fabris C, Toniutti P, Rapetti R, Minisini R, Pirisi M. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology* 2005; 42: 838-845
- 17 Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, Ventura E, Zanetti A. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 855-859
- 18 中华医学肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南中华肝脏病杂志 2005; 881-891
- 19 胡锡琪. 乙型肝炎病理. 胃肠病学 2002; 7: 295-298
- 20 Shindo M, Hamada K, Nishioji K, Muramatsu A, Oda Y, Okuno T. The predictive value of liver fibrosis in determining the effectiveness of interferon and lamivudine therapies for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2004; 39: 260-267
- 21 Xu B, Broome U, Uzunel M, Nava S, Ge X, Kumagai-Braesch M, Hultenby K, Christensson B,

- Ericzon BG, Holgersson J, Sumitran-Holgersson S. Capillarization of hepatic sinusoid by liver endothelial cell-reactive autoantibodies in patients with cirrhosis and chronic hepatitis. *Am J Pathol* 2003; 163: 1275-1289
- 22 Kimura H, Mochida S, Inao M, Matsui A, Fujiwara K. Angiopoietin/tie receptors system may play a role during reconstruction and capillarization of the hepatic sinusoids after partial hepatectomy and liver necrosis in rats. *Hepatol Res* 2004; 29: 51-59
- 23 Xu GF, Wang XY, Ge GL, Li PT, Jia X, Tian DL, Jiang LD, Yang JX. Dynamic changes of capillarization and peri-sinusoid fibrosis in alcoholic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 238-243
- 24 王宝恩, 张定凤. 现代肝脏病学. 第1版. 北京: 科学出版社, 2003: 539
- 25 王宪波, 刘平, 陆雄, 刘成海, 胡义扬, 顾宏图, 刘成. 二甲基亚硝胺大鼠肝纤维化形成中门脉压力的动态变化. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 401-405
- 26 Brunner H: Procollagen III levels in serum: Do they provide additional information in liver disease? *Hepatology: A festschrift for Hans Popper*. Edited by Brunner H. and Thaler H. Raven Press, New York 1985: 251

电编 李琪 编辑 潘伯荣

■名词解释

肝窦毛细血管瘤化: 正常肝窦内皮细胞胞体富有窗孔, 细胞间连接也很松散留有孔隙, 肝窦内皮面向狄氏间隙侧覆盖着1层充满筛孔的功能性基底膜. 这些孔隙结构允许血液中的某些成分通过, 进入狄氏间隙, 与肝细胞进行物质交换. 肝脏受损后, 肝窦内皮细胞肿胀、窗孔消失、细胞连接紧密, 活化的肝星状细胞合成分泌I型胶原、形成致密的基底膜, 使肝窦变成毛细血管瘤样的结构. 此种病理变化, 影响了肝窦对肝细胞的血液供应, 从而使肝细胞与肝窦之间的物质交换发生障碍.

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

● 消息 ●

国际肝胆胰协会中国分会第二届全国学术研讨会 暨第三届全国普通外科主任论坛通知

本刊讯 第二届国际肝胆胰协会中国分会学术会议将于2006-10在武汉举行.

在各方面的大力支持下, 国际肝胆胰协会中国分会第一届学术研讨会已于2004-12在武汉成功举办, 与会代表一千余人, 中国人大副委员长吴阶平院士、国际肝胆胰前主席刘允怡教授、Jim Tooli教授, 国际肝胆胰协会候任主席Büechler教授和欧洲肝胆胰协会主席Broelsch教授等亲自到会. 会议受到国内外专家及到会代表的一致赞赏, 并受到国际肝胆胰协会的通报好评, 会议取得巨大成功.

第二届会议将邀请国外和国内著名专家做专题讲座, 针对国际国内肝胆胰外科进展及近年来的热点、难点问题进行讨论; 并交流诊治经验, 推广新理论、新技术、新方法, 了解国内外肝胆胰疾病诊断、治疗发展趋势; 同时放映手术录像. 大会热烈欢迎全国各地肝胆胰领域的内科、外科、影像科各级医师以及科研人员积极投稿和报名参加.

会议同时召开第三届全国普外科主任论坛, 因此也欢迎从事医疗卫生管理的各级医院正、副院长及正、副主任积极投稿和报名参加.

本次会议已列入2006年国家继续医学教育项目, 参会代表均授予国家级继续医学教育学分10分.

来稿要求: 寄全文及500-800字论文摘要, 同时寄论文的软盘一份或发电子邮件. 以附件的形式发送至chenxp@medmail.com.cn, 也可将稿件打印后寄至: 武汉市解放大道1095号, 武汉华中科技大学附属同济医院肝胆胰外科研究所张志伟、黄志勇副教授(收), 邮编: 430030; 联系电话: 027-83662599.