

肝纤维化的发生机制与治疗进展

高润平, 齐晓艳

高润平, 齐晓艳, 吉林大学第一医院肝病科 吉林省长春市 130021

高润平, 留美博士后, 教授, 主要从事肝病专业, 专于肝纤维化的研究。

吉林省自然科学基金资助课题, No. 200505211

通讯作者: 高润平, 130021, 吉林省长春市新民大街1号, 吉林大学第一医院肝病科. gao_runping@yahoo.com

电话: 0431-5612704 传真: 0431-5612468

收稿日期: 2006-05-09 接受日期: 2006-05-29

摘要

肝纤维化是各种致病原因引起细胞外基质(ECM)在肝内过多沉积的病理过程。在细胞和分子发病机制方面的研究显示, 细胞因子作用于窦周间隙静止的肝星状细胞(HSC)使其转变为激活状态, 继而增殖, 合成ECM。因此认为激活的HSC是产生ECM的主要细胞, 其他如肝静脉区成纤维细胞和骨髓源性肌成纤维细胞也是某些肝纤维化初期的主要纤维原性细胞。目前认为, 进展性肝纤维化具有可逆性。药物旨在通过抑制HSC的激活、诱导其凋亡和防止ECM沉积的干预性治疗在实验性肝纤维化已取得疗效, 但人类抗肝纤维化的有效性和安全性有待于进一步研究和论证。

关键词: 肝脏疾病; 纤维化发生学; 药物治疗

高润平, 齐晓艳. 肝纤维化的发生机制与治疗进展. 世界华人消化杂志 2006;14(23):2263-2269

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2263.asp>

0 引言

肝纤维化(hepatic fibrosis)是继发于各种原因引起的肝脏炎症或损伤后组织修复过程中的代偿反应, 以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在肝内过量沉积为病理特征^[1-2]。我国是病毒性肝炎高发区, 仅乙型肝炎病毒(HBV)携带者就达1.2亿, 其中慢性乙型肝炎患者有3000万以上。全球慢性HBV感染者3.5亿^[3], 约25%慢性乙肝患者最终将发展为肝硬化(hepatic cirrhosis), 甚至肝癌^[4]。丙型肝炎病毒(HCV)感染慢性化达50%-85%, 10%-30%发展为肝硬化, 3%-10%演变为肝癌^[5-6]。其他如乙醇性肝病、非乙醇性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、

自身免疫性肝炎及原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)等疾病亦可发生肝纤维化肝硬化, 而这些疾病在我国亦不少见。

由于各种原因所致慢性肝病在病程中伴随着肝纤维化的发生, 而进展性肝纤维化得不到有效控制最终发展为肝硬化, 甚至肝癌, 由此可见肝纤维化是各种慢性肝病导致严重后果的共同途径。近年来, 随着对肝纤维化发病机制的广泛深入研究, 明确提出肝纤维化是完全可逆转的观点^[7], 同时引发人们针对肝纤维化某些发病环节干预性药物治疗的研究。现概括介绍肝纤维化的发病机制, 着重阐述导致肝纤维化机制国外研究的一些新资料, 探讨抗肝纤维化治疗的方法及今后的发展趋向。

1 肝纤维化的发生机制

1.1 肝纤维化与肝硬化 肝纤维化是许多慢性致病因素作用于肝脏, 以ECM在肝脏内沉积为特征^[8]。在急性肝脏损伤后, 肝组织出现炎症反应和有限的ECM沉积, 肝实质细胞再生来取代坏死或凋亡的细胞。如果肝脏损害持续存在, 最终肝脏重建失败, 肝细胞被大量富含胶原的ECM取代而导致肝纤维化发生(hepatic fibrogenesis)。肝脏纤维性物质的分布特点与肝损伤的原因相关。在乙醇性肝病和NASH, ECM沉积起始于窦周间隙, 引发中央静脉周围肝纤维化的初期表现^[9], PBC和原发性硬化性胆管炎, 纤维组织最初分布在门静脉区, 形成门静脉区-门静脉区的纤维间隔, 即所谓胆管型纤维化^[10]。慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎以门静脉区-中央静脉区的纤维间隔形成为特征^[11], 随着各种慢性肝病的进展, 肝脏病理进程可从早期的肝纤维化, 继而发展为以纤维组织环绕增生肝细胞团的硬化结节为特征的肝硬化。

1.2 细胞外基质与肝纤维化 肝纤维化是由过多的ECM在肝内沉积所致, 伴随肝纤维化的进程, ECM的量和成份发生变化^[12]。在肝纤维化的高级阶段肝脏内的ECM约为正常的6倍, 胶原是ECM的主要成份。间质胶原 I, III型和模型胶原

■背景资料

肝纤维化是许多慢性致病因素作用于肝脏引起ECM过量沉积的共同病理过程。致病因子引起肝脏氧化应激反应和细胞因子产生是肝纤维化发生的始动环节。细胞因子作用于HSC的表面受体通过信号传导分子及转录因子调节HSC的激活过程。激活的HSC表达 α -SMA, 具有高增殖活性及合成肝脏绝大部分的ECM, 因此HSC的激活是肝纤维化发生的中心环节。MMPs可特异降解胶原纤维和其他基质蛋白及去除致病因素后HSC可发生凋亡, 这些从分子和细胞水平提供了肝纤维化可逆转的依据。目前, 啮齿类动物实验研究已经揭示了防止肝纤维化发展的靶点, 然而肝纤维化治疗药物的有效性和安全性需要用于人体实验加以论证。

■ 研发前沿

目前研究证实进展性肝纤维化是可逆转的。药物旨在通过抑制HSC激活、诱导其凋亡及防止ECM沉积的干预性治疗在实验性肝纤维化已取得疗效。本文着重介绍导致肝纤维化发病机制国外的一些新资料,探讨人类抗肝纤维化的方法和今后的发展趋势。

IV型是主要的骨架蛋白^[13-14]。ECM的其他成分有纤维连接素、粗纤维调节素、弹性蛋白、层黏连蛋白、透明质酸和蛋白多糖。肝脏的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)可特异地水解胶原和其他基质蛋白。人类肝脏可表达MMP-1, -2, -3, -8, -9, -12, -13和-14^[15]。在肝脏疾病的急性期,过多的ECM受到MMPs的水解而被去除。在严重和反复的损伤因子作用下,纤维产生大于纤维降解(fibrolysis)导致过量的ECM沉积,引起肝纤维化。肝纤维化的发生受到ECM合成的上调, MMPs分泌和活性的下调^[16]。MMPs组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)的过多表达通过抑制MMPs活性而对ECM的合成和沉积起上调作用。

1.3 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC) 在正常肝脏, HSC位于窦周间隙, 是维生素A的储存场所。在慢性损伤的肝脏或培养的塑料器皿表面上, HSC从含有维生素A脂滴的静止状态转化为另一种“激活”的肌成纤维样细胞。完全激活的HSC不再含有维生素A, 能够表达 α -平滑肌动蛋白(α -SMA), 具有收缩性, 原始炎症性, 高增殖性, 并能产生肝脏绝大部分ECM^[2,7,17-18]。因此, HSC是损伤因子作用下肝纤维化发生过程中起主要作用的细胞^[19-20]。激活的HSC受细胞因子、基质蛋白的趋化可从邻近部位迁移并聚集在组织损伤修复的场所, 既可分泌大量的ECM, 又能调节ECM的降解^[21-22]。正常肝脏门静脉区没有固定的HSC, 如门静脉周围的慢性炎症扩展波及肝小叶内部, HSC由于细胞因子和基质蛋白的趋化能够从窦周间隙迁移至门静脉区^[21]。HSC通过这种方式参与门静脉区血吸虫性肉芽肿纤维形成^[23]。静止的HSC可表达脂肪细胞具有的标志, 如过氧化物酶体增殖受体- γ 、瘦素(leptin)等, 激活的HSC能表达肌原性标志, 如 α -SMA, 肌细胞加强因子-2。此外, HSC还可表达大量神经内分泌标志和神经传导介质的受体^[1,24-25], 这些特征使得HSC远比我们已知其在肝纤维化发生学的生物学功能和调节机制复杂。

目前研究表明, 除HSC在肝纤维化发生学中是主要的纤维原性细胞外, 肝细胞也具有潜在的纤维原性。其他肌成纤维细胞尽管在特定结构和机能上表现了与HSC的异质性^[26-27], 如肝脏固有的肌成纤维细胞, 源于骨髓的肌成纤维细胞, 在不同肝损伤过程中也参与了肝纤维化的发生^[28-29]。不同致病因子引起肝损伤引发不同的纤维原细胞发挥作用, 在中央静脉周围受损时,

HSC是主要的纤维原细胞。损伤发生在门静脉周围时, 如胆汁性肝硬化, 源于门静脉区的肌成纤维细胞在胆管周围增生, 率先启动胶原的沉积^[1,26,30]。尽管上皮间充质细胞在肾脏疾病的纤维发生学发挥作用, 然而, 该细胞以及来源于循环血液的纤维细胞在肝脏尚未被证实^[31-33]。

1.4 调节肝纤维化的细胞因子 不同的肝脏细胞在肝纤维化发生过程中产生复杂的相互作用。致病因素如肝炎病毒、乙醇代谢产物和胆汁酸等可引起肝细胞损伤, 受损的肝细胞释放活性氧物质(reactive oxygen species, ROS)和纤维原性介导物质, 引起炎症细胞浸润^[34]。枯否细胞(Kupffer cell)是肝内的巨噬细胞, 主要通过释放ROS和细胞因子对肝脏炎症发挥作用^[35]。其他如肝内窦周内皮细胞和来自肝外的细胞(血小板、淋巴细胞、中性粒细胞)亦可释放细胞因子引起炎症反应。这些旁分泌的细胞因子作用于静止的HSC, 使其形态转化, 合成和自分泌细胞因子及表达相应的受体, 继而使HSC激活并发挥致纤维化作用^[36-37]。在众多的细胞因子中, 转化生长因子 β 1(transforming growth factor β , TGF- β)和血小板衍化生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是肝纤维化发生过程中最重要的^[38-40]。TGF- β 可刺激HSC转化为肌成纤维样细胞, 促进ECM的合成和抑制其降解^[41]。TGF- β 1在肝脏过度表达可引起严重的肝纤维化^[42]。PDGF可刺激HSC分裂增殖, 上调肝纤维化的发生^[43]。其他细胞因子在肝纤维化发生学的作用也引发人们的关注, RANTES可引起HSC增殖、迁移^[44], HCV感染患者RANTES基因多态性与门管区炎症有关^[45]。在慢性肝损伤时肾素-血管紧张素系统的某些成分局部表达, 激活HSC, 产生血管紧张素II, 诱发肝脏炎症^[46]。外源性血管紧张素II可促进HSC增殖, 迁移, 促进炎症前细胞因子分泌和胶原合成^[47]。其他血管收缩剂内皮素-1, 通过作用于他的受体A可促进纤维化的发生^[48], 相反, 扩血管物质一氧化氮, 弛缓素具有抗肝纤维化的作用^[49]。

瘦素和脂连素是由脂肪组织产生的脂肪细胞素(adipokine), 可调节脂肪及其他组织的代谢^[50]。近年来的研究表明, 激活的HSC可表达瘦素, 其可上调HSC胶原的合成, 引起单核细胞趋化蛋白-1及其受体的表达^[51]。在NASH和慢性HCV患者瘦素是一种调节肝纤维化发生的重要细胞因子^[50,52]。静止的HSC内可合成脂连素, 该细胞因子可维持HSC处于静止状态, 并可诱导激

活的HSC凋亡, 因而其具有抗肝纤维化作用^[53].

1.5 调节肝纤维化的细胞内信号途径 HSC培养和基因敲除小鼠模型是目前体外和体内研究信号通路在肝纤维化发生学作用的主要方式. TGF- β 是调节肝纤维化发生的重要细胞因子, 因而其信号通路的研究备受关注. TGF- β 家族含有3种密切相关的异构体(TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3), 他们和HSC膜上相应的受体结合. TGF- β 主要通过细胞内Smad通路介导其生物学活性^[54]. 目前从哺乳类动物分离出8种Smad蛋白, 其中Smad2和Smad3属于受体介导性(R-Smad). TGF- β 可引起静止HSC内Smad2磷酸化, 从胞质转移至胞核内, 而引起激活的HSC内Smad3磷酸化和细胞核内转移^[55]. Smad3在HSC内过度表达引起纤维连接素、I型胶原沉积增加和 α -SMA应力纤维加速组合^[56], 而缺乏Smad3小鼠的HSC对纤维原性刺激反应降低^[57], 因此, Smad3通路在介导慢性肝病肝纤维化发生学起主要作用, 同时为肝纤维化干预性治疗提供了一个靶目标. PDGF可以激活HSC的细胞外信号调节激酶(ERK1/2)和FAK-PI3K-Akt通路而引起HSC增殖及致纤维化作用^[58]. c-Jun氨基端激酶(JNK)和NF- κ B通路调节HSC分泌炎症细胞因子^[59]. 其他一些转录因子(如JunD, KLF6, c-Myb)及过氧化物酶体增殖受体路径也参与了HSC的激活及肝纤维化的发生^[60].

1.6 不同肝脏疾病肝纤维化发生机制的特点 不同原因所致肝脏疾病其肝纤维化发生机制不尽相同. HCV逃逸HLA-II类分子介导免疫应答的监视而感染肝细胞, 引起活性氧自由基和纤维原性细胞因子产生, 导致HSC激活和胶原的沉积^[6]. 此外, HCV的核心蛋白和非结构蛋白还可以直接诱导HSC增殖和炎症细胞因子释放, 引起肝纤维化的发生^[61]. 某些基因多态性(如血管紧张素原、TGF- β 1等)与慢性丙型肝炎不同个体肝纤维化进展速度有关. NASH的肝纤维化发展过程中, 瘦素参与了HSC的激活, 而激活的HSC可自分泌瘦素. 瘦素通过与其受体结合引起HSC内胶原的合成. 此外, 与代谢综合征相关的情况如肥胖、2型糖尿病、高脂血症均与NASH的肝纤维化发生有关. NASH和肝纤维化的发生、发展尚与人类下列遗传基因有关: (1)对胰岛素敏感基因; (2)调节肝内脂肪储存、氧化和释放入血的基因; (3)与肥胖体型及脂肪分布相关的基因; (4)调节肝内铁水平(如遗传性血色素沉着症基因)和氧化应力产生的基因; (5)细胞因

子(TNF- α , IL-10)基因^[62]. 基于NASH二次创击学说, 由于胰岛素抵抗引起外周血清游离脂肪酸升高, 继而沉积于肝细胞引起脂肪肝的发生. 脂肪变性的肝细胞遇到第二次创击, 在氧化压力和细胞因子作用下发生凋亡, HSC可被激活, 导致肝纤维化的发生^[62].

在慢性胆汁淤积性肝病(如PBC), 炎症细胞首先在胆管周围浸润, T淋巴细胞和细胞因子引起胆管持续性损伤, 胆管细胞释放纤维原性介质激活临近门静脉区的成纤维细胞, 分泌ECM^[63]. 因此认为胆汁淤积性肝纤维化的早期, 门静脉区的成纤维细胞是主要的纤维原细胞. 随着门静脉区炎症的扩展, 肝小叶外围肝细胞可以被破坏, 激活窦周HSC, 参与纤维条带形成. 此外, IL-1和HLA基因多态性与PBC病情进展及肝纤维化发生有关^[64].

1.7 肝纤维化可逆转的分子生物学基础与临床证据 HSC、枯否细胞可分泌多种MMPs^[15], 依据底物的特异性MMPs可被分为5类: 即间质胶原酶(MMP-1, -8, -13), 明胶酶(MMP-2, -9), 基质溶解素(MMP-3, -7, -10, -11), 模型基质金属蛋白酶(MMP-14, -15, -16, -17, -24, -25)和金属弹性酶(MMP-12)^[19]. 这些酶可特异性的降解胶原及其他基质分子, 使肝纤维化逆转成为现实. 分子生物学研究显示, 这些酶的mRNA及胶原降解活性在肝脏甚至硬化的肝脏表达, 受到MMPs组织抑制剂TIMPs的抑制^[65]. 纤维胶原(I, III型)能够被间质MMPs(人的MMP-1, -8, -13, 啮齿类动物的MMP-13)降解, 模型胶原(IV型)可被MMP-2, -9降解^[19,66]. 肝纤维化进展期, 当致病因子去除, 基质重构启动, HSC因失去存活因子的维持而凋亡^[67]. HSC的凋亡, 使其产生的TIMP减少, 枯否细胞及其他细胞产生MMPs增加, 导致纤维基质的降解^[19,68]. 因此, 促进ECM的降解和加速HSC凋亡是减轻肝纤维化, 向正常肝脏结构发展的两个重要环节.

与以往肝硬化是不可逆的观点不同, 近期研究表明, 即使是严重的纤维化(肝脏结构破坏的末期结节性纤维化)仍是可逆的^[69]. 但这种肝纤维化的明显减轻需要数年的时间, 其原因可能在于: (1)由于慢性肝病伴随胶原交叉连接的长期存在, 使其对MMPs的降解作用不敏感; (2)胶原和其他基质分子形成大的疤痕使得MMPs难以接近; (3)降解基质的MMPs减少和抑制这些酶功能的蛋白水平持续升高. 肝纤维化逆转时间长短除与纤维化程度有关外, 还取决于引

■创新盘点

目前人们对肝纤维化发病机制和治疗的研究和认识取得了重大的进展. 但有关肝纤维化确切的发病机制及人类抗肝纤维化的有效性及安全性有待进一步研究和论证. 本文综合国外肝纤维化基础与临床研究的一些新进展, 阐述不同致病因素作用于肝脏后肝纤维化发生学的共同机制与特征, 提出针对肝纤维化不同发病环节人类肝纤维化治疗的可能性和方法.

■应用要点

加深对肝纤维化发病机制的理解, 探讨针对人类各种致病因素所致肝纤维化治疗的方法, 将有助于有效抑制进展性肝纤维化的发展, 并控制其最终演变为肝硬化, 甚至肝癌。

起肝脏疾病的原因。去除进展性肝病致病因素如戒酒和空肠回肠绕道术分别使乙醇性肝病和NASH患者的肝纤维化缓解^[19]。越来越多的迹象表明, 慢性HCV感染接受有效的抗病毒治疗(PEG-IFN+利巴韦林)后, 肝脏炎症得到控制和纤维化明显减轻^[6,19,69]。有效控制铁和铜负荷过重、血色病、继发性胆汁淤积性肝病、自身免疫性肝炎及采用拉米夫定治疗慢性HBV感染的患者均能够观察到上述现象, 而且近半数患者肝硬化出现很大程度的逆转^[1,19]。

2 肝纤维化的治疗途径

去除致病原因是治疗肝纤维化最有效的方式, 而且这种对策对许多原因引起的慢性肝病是有效的。然而, 事实上绝大多数肝病难以从根本上去除病因, 如慢性乙型肝炎, 自身免疫性肝炎, PBC等。尽管肝移植是治疗肝硬化具有并发症患者最有效的手段, 可是对于乙型、丙型肝炎后肝硬化的患者移植后病毒可重新感染, 常常发展为慢性肝病甚至肝硬化。近年来随着对肝纤维化发病机制的深入理解, 肝纤维化有效治疗正在变为现实。目前, 在啮齿动物实验研究已经揭示了某些防止肝纤维化发展的靶点^[70], 因而本文列出几种针对肝纤维化发生学某些环节的治疗方法。

2.1 抑制炎症和免疫反应 由于炎症先于并促进肝纤维化的发生, 因而有效的控制肝脏的炎症反应具有后继的抗肝纤维化作用。皮质类固醇具有抑制肝脏炎症反应的作用, 但目前仅限于自身免疫性肝炎和急性乙醇性肝炎所致肝纤维化的治疗。皮质类固醇长期用药全身不良反应较多, 而且能促进HBV复制, 故不适合治疗慢性乙肝肝纤维化。

2.2 抗氧化损伤 ROS在不同肝脏疾病的发生、发展过程中起着重要的作用, 因而抗氧化损伤是治疗肝纤维化的一个环节。抗氧化剂如维生素E、巯胺基硫、水飞蓟素、磷脂酰胆碱、S腺苷蛋氨酸能减轻氧化应激, 抑制TGF- β 介导的 α 1(I)胶原合成, 抑制HSC的激活, 保护肝细胞避免凋亡, 减轻实验性肝纤维化^[1,11]。抗氧化剂在治疗乙醇性肝病和NASH是有效的。

2.3 受体与信号通路的阻断 TGF- β 是最有潜能的纤维原性细胞因子, 阻断TGF- β 与HSC膜受体结合或灭活其信号传导分子(Smad3, Smad7)的受体, 在体内外显示具有抗肝纤维化作用^[6,11]。口服内皮素受体拮抗剂可有效控制大鼠实验性肝纤

维化。血管紧张素II受体拮抗剂或血管紧张素转化酶抑制剂可有效延迟大鼠肝纤维化的发生, 然而这种剂量超过人体抗高血压剂量的100倍^[6]。肾素-血管紧张素抑制剂类药物对慢性丙肝和NASH患者的初步治疗以及对肝移植合并高血压患者进行的治疗结果显示, 这些药物在预防纤维化进展有作用^[1]。然而这种方法需要足够的临床实验才能被推荐于临床治疗。

2.4 抑制HSC的激活 HSC从静止向激活状态的转化是肝纤维化发生的一个中心环节, 因此, 抑制HSC的激活是治疗肝纤维化的关键步骤。一些抗氧化剂可抑制因氧化应激而引起的HSC激活, 具有抑制实验性肝纤维化的作用, 这为人类选择抗氧化剂(如维生素E, S腺苷蛋氨酸, 磷脂酰胆碱)和肝细胞保护剂水飞蓟素抑制慢性肝病肝纤维化进程提供理论依据。 γ -干扰素、肝细胞生长因子在动物肝纤维化实验模型可抑制HSC的激活, 发挥抗肝纤维化作用。 α -干扰素可阻断培养HSC的激活、增殖和胶原的合成。对慢性丙型肝炎患者采用 α -干扰素治疗的一项回顾性研究和一项小样本的前瞻性研究显示出 α -干扰素具有防止肝纤维化进展的作用, 即使在那些抗病毒非应答的患者^[6]。过氧化物酶体增殖受体- α (PPAR- α)和/或PPAR- γ 的配体具有下调HSC的激活, 如: 噻唑烷二酮在动物实验性肝纤维化中及人类NASH患者有积极的抗肝纤维化作用^[1]。

2.5 诱导HSC凋亡 诱导HSC的凋亡促使肝纤维化逆转正在引起人们的重视。在细胞和活体实验研究显示, 谷氏菌素可选择性的引起HSC的凋亡, 减轻肝纤维化^[19]。

2.6 抑制胶原的产生和加速纤维疤痕降解 人类肝脏疾病的肝纤维化治疗需要促进已有基质的吸收和防止新疤痕的形成, 因此通过刺激HSC、枯否细胞、肝细胞产生MMPs, 或者下调MMPs的抑制剂TIMPs, 或直接给予MMPs以促进疤痕基质的降解是肝纤维化治疗的重要目标。TGF- β 拮抗剂通过下调TIMPs和增加MMPs的活性具有抑制实验性肝纤维化的疤痕形成^[37]。抑制胶原的合成和促进其降解是抗肝纤维化的另一种方法^[70]。脯氨酸-4羟化酶抑制剂和卤夫酮(halofuginone)通过抑制胶原的合成可防止实验性肝硬化的进展。施予MMP-8和尿激酶型纤溶酶原激活物可刺激活体内胶原降解。

2.7 中药治疗 中医药确有抗肝纤维化的独特优势, 国内研究发现抗肝纤维化比较有效的单味中药有丹参、黄芪、桃仁、冬虫夏草、当归、

葫芦素B、齐墩果酸、苦参素等, 复方制剂有复方861冲剂、扶正化瘀胶囊、鳖甲软肝片等。相信中药在未来慢性肝病肝纤维化治疗中会发挥重要的作用。但中药抗肝纤维化需要长疗程、大样本、多中心联合、随机、双盲、安慰剂对照的临床实验来论证其有效性。中药及其有效成分抗肝纤维化正在受到国际的关注, 目前国外研究较多的有:

水飞蓟素(silymarin): 水飞蓟素是从植物水飞蓟中提出来的混合物, 其主要成分黄酮类化合物水飞蓟宾(silybinin)占60%。水飞蓟宾在体外可刺激肝细胞RNA合成, 清除自由基, 保护肝细胞, 抑制HSC的增殖和胶原合成。水飞蓟宾可抑制大鼠胆汁性肝纤维化肝内胶原沉积, 对严重肝纤维化仍然有效^[71]。

小柴胡汤是我国传统的中药方剂, 近年日本学者对其抗肝纤维化的作用进行了系统研究。该方的活性成分之一黄芩苷(baicalei)亦属于黄酮类, 结构上与水飞蓟宾相似, 其有清除自由基, 在体内外具有抗肝纤维化的作用^[6]。

甘草甜素(glycyrrhizin)是从中药甘草中提取的有效成分。具有抑制HSC激活、增殖和胶原的合成。最近日本的一项随机双盲临床研究表明, 甘草甜素用药4 wk可使慢性丙型肝炎患者血清ALT明显下降, 用药8 wk可改善肝脏组织学的变化, 长期使用可降低肝细胞癌发病率^[72]。

卤夫酮(halofuginone)是源于抗疟药物常山的一种半合成生物碱衍生物, 其可抑制HSC胶原的合成, 减轻继发性胆汁淤积性和硫代乙酰胺所致实验性肝纤维化^[73-74]。

丹参(salvia miltiorrhiza)可降低CCl₄实验性大鼠肝纤维化肝内TGF- β 1, I型和III型前胶原和TIMP-1的mRNA水平, 提高MMP-13的水平, 因而发挥抗肝纤维化的作用^[75]。

总之, 尽管各种致病原因引起肝纤维化发生机制不尽相同, 但致病因子持续作用于肝脏引起氧化应激和细胞因子产生是肝纤维化的始动因素。在细胞因子如TGF- β , 血管紧张素II, 瘦素等作用下HSC的激活是肝纤维化发生的中心环节。MMPs特异降解胶原纤维和其他基质蛋白及致病因素去除后HSC凋亡是肝纤维化逆转的分子和细胞学基础。人类不同的肝病致纤维化分子机制的研究将有利于确定新的治疗靶点。今后需在临床工作中揭示遗传因素对肝纤维化进程的影响, 将已知能够减轻试验性肝纤维化的药物用于人体试验。

3 参考文献

- 1 Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218
- 2 Safadi R, Friedman SL. Hepatic fibrosis-role of hepatic stellate cell activation. *MedGenMed* 2002; 4: 27
- 3 Chan HL, Leung NW, Hussain M, Wong ML, Lok AS. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Hong Kong. *Hepatology* 2000; 31: 763-768
- 4 Progress towards the comprehensive control of hepatitis B. Proceedings of a roundtable meeting. Windsor, Berkshire, United Kingdom, 25-26 July 1995. *Gut* 1996; 38 Suppl 2: S1-70
- 5 Wands JR. Prevention of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1567-1570
- 6 Schuppan D, Krebs A, Bauer M, Hahn EG. Hepatitis C and liver fibrosis. *Cell Death Differ* 2003; 10 Suppl 1: S59-67
- 7 Eng FJ, Friedman SL. Fibrogenesis I. New insights into hepatic stellate cell activation: the simple becomes complex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G7-G11
- 8 Friedman SL. Liver fibrosis - from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S38-53
- 9 Horn T, Junge J, Christoffersen P. Early alcoholic liver injury. Activation of lipocytes in acinar zone 3 and correlation to degree of collagen formation in the Disse space. *J Hepatol* 1986; 3: 333-340
- 10 Pinzani M. Liver fibrosis. *Springer Semin. Immunopathology* 1999; 21:475-490
- 11 Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 76-99
- 12 Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? *Gut* 2000; 46: 443-446
- 13 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965
- 14 Mathurin P, Moussalli J, Cadranel JF, Thibault V, Charlotte F, Dumouchel P, Cazier A, Huraux JM, Devergie B, Vidaud M, Opolon P, Poynard T. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998; 27: 868-872
- 15 Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 373-384
- 16 Iredale JP. Tissue inhibitors of metalloproteinases in liver fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29: 43-54
- 17 Rockey DC. Hepatic blood flow regulation by stellate cells in normal and injured liver. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 337-349
- 18 Reeves HL, Friedman SL. Activation of hepatic stellate cells-a key issue in liver fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d808-826
- 19 Friedman SL, Arthur MJ. Reversing hepatic fibrosis. *Sci Med* 2002; 8: 194-205
- 20 Gabele E, Brenner DA, Rippe RA. Liver fibrosis: signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell. *Front Biosci* 2003; 8: d69-77
- 21 Yang C, Zeisberg M, Mosterman B, Sudhakar A, Yerramalla U, Holthaus K, Xu L, Eng F, Afdhal N,

■同行评价

本文就肝纤维化的发病机制和治疗的进展进行了较为详细的综述, 论述层次清晰, 可读性强, 文献复习较全面, 基本上反映了近年来在肝纤维化发病机制和治疗方面的研究情况。

- Kalluri R. Liver fibrosis: insights into migration of hepatic stellate cells in response to extracellular matrix and growth factors. *Gastroenterology* 2003; 124: 147-159
- 22 Paradis V, Dargere D, Bonvoust F, Vidaud M, Segarini P, Bedossa P. Effects and regulation of connective tissue growth factor on hepatic stellate cells. *Lab Invest* 2002; 82: 767-774
- 23 Fonseca Yde O, Lima CB, Santos ET, Andrade ZA. On the presence of hepatic stellate cells in portal spaces. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100: 289-291
- 24 Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Li Z, Torbenson M, Thomas SA, Diehl AM. Norepinephrine induces hepatic fibrogenesis in leptin deficient ob/ob mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 284-292
- 25 Sato M, Suzuki S, Senoo H. Hepatic stellate cells: unique characteristics in cell biology and phenotype. *Cell Struct Funct* 2003; 28: 105-112
- 26 Magness ST, Bataller R, Yang L, Brenner DA. A dual reporter gene transgenic mouse demonstrates heterogeneity in hepatic fibrogenic cell populations. *Hepatology* 2004; 40: 1151-1159
- 27 Knittel T, Kobold D, Saile B, Grundmann A, Neubauer K, Piscaglia F, Ramadori G. Rat liver myofibroblasts and hepatic stellate cells: different cell populations of the fibroblast lineage with fibrogenic potential. *Gastroenterology* 1999; 117: 1205-1221
- 28 Forbes SJ, Russo FP, Rey V, Burra P, Rugge M, Wright NA, Alison MR. A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis. *Gastroenterology* 2004; 126: 955-963
- 29 Ishii G, Sangai T, Sugiyama K, Ito T, Hasebe T, Endoh Y, Magae J, Ochiai A. *In vivo* characterization of bone marrow-derived fibroblasts recruited into fibrotic lesions. *Stem Cells* 2005; 23: 699-706
- 30 Kinnman N, Housset C. Peribiliary myofibroblasts in biliary type liver fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d496-503
- 31 Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003; 112: 1776-1784
- 32 Zavadil J, Bottinger EP. TGF-beta and epithelial-to-mesenchymal transitions. *Oncogene* 2005; 24: 5764-5774
- 33 Phillips RJ, Burdick MD, Hong K, Lutz MA, Murray LA, Xue YY, Belperio JA, Keane MP, Strieter RM. Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis. *J Clin Invest* 2004; 114: 438-446
- 34 Higuchi H, Gores GJ. Mechanisms of liver injury: an overview. *Curr Mol Med* 2003; 3: 483-490
- 35 Naito M, Hasegawa G, Ebe Y, Yamamoto T. Differentiation and function of Kupffer cells. *Med Electron Microsc* 2004; 37: 16-28
- 36 Bachem MG, Meyer D, Melchior R, Sell KM, Gressner AM. Activation of rat liver perisinusoidal lipocytes by transforming growth factors derived from myofibroblastlike cells. A potential mechanism of self perpetuation in liver fibrogenesis. *J Clin Invest* 1992; 89: 19-27
- 37 Marra F. Chemokines in liver inflammation and fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d1899-1914
- 38 Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d793-807
- 39 Bonner JC. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15: 255-273
- 40 Campbell JS, Hughes SD, Gilbertson DG, Palmer TE, Holdren MS, Haran AC, Odell MM, Bauer RL, Ren HP, Haugen HS, Yeh MM, Fausto N. Platelet-derived growth factor C induces liver fibrosis, steatosis, and hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 3389-3394
- 41 Breitkopf K, Godoy P, Ciuculan L, Singer MV, Dooley S. TGF-beta/Smad signaling in the injured liver. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 57-66
- 42 Sanderson N, Factor V, Nagy P, Kopp J, Kondaiah P, Wakefield L, Roberts AB, Sporn MB, Thorgeirsson SS. Hepatic expression of mature transforming growth factor beta 1 in transgenic mice results in multiple tissue lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 2572-2576
- 43 Pinzani M, Gesualdo L, Sabbah GM, Abboud HE. Effects of platelet-derived growth factor and other polypeptide mitogens on DNA synthesis and growth of cultured rat liver fat-storing cells. *J Clin Invest* 1989; 84: 1786-1793
- 44 Schwabe RF, Bataller R, Brenner DA. Human hepatic stellate cells express CCR5 and RANTES to induce proliferation and migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G949-958
- 45 Hellier S, Frodsham AJ, Hennig BJ, Klenerman P, Knapp S, Ramaley P, Satsangi J, Wright M, Zhang L, Thomas HC, Thursz M, Hill AV. Association of genetic variants of the chemokine receptor CCR5 and its ligands, RANTES and MCP-2, with outcome of HCV infection. *Hepatology* 2003; 38: 1468-1476
- 46 Bataller R, Sancho-Bru P, Gines P, Lora JM, Al-Garawi A, Sole M, Colmenero J, Nicolas JM, Jimenez W, Weich N, Gutierrez-Ramos JC, Arroyo V, Rodes J. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology* 2003; 125: 117-125
- 47 Bataller R, Gines P, Nicolas JM, Gorbis MN, Garcia-Ramallo E, Gasull X, Bosch J, Arroyo V, Rodes J. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000; 118: 1149-1156
- 48 Cho JJ, Hoher B, Herbst H, Jia JD, Ruehl M, Hahn EG, Riecken EO, Schuppan D. An oral endothelin-A receptor antagonist blocks collagen synthesis and deposition in advanced rat liver fibrosis. *Gastroenterology* 2000; 118: 1169-1178
- 49 Williams EJ, Benyon RC, Trim N, Hadwin R, Grove BH, Arthur MJ, Unemori EN, Iredale JP. Relaxin inhibits effective collagen deposition by cultured hepatic stellate cells and decreases rat liver fibrosis *in vivo*. *Gut* 2001; 49: 577-583
- 50 Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 303-306
- 51 Aleffi S, Petrai I, Bertolani C, Parola M, Colombatto S, Novo E, Vizzutti F, Anania FA, Milani S, Rombouts K, Laffi G, Pinzani M, Marra F. Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2005; 42: 1339-1348
- 52 Piche T, Vandenbos F, Abakar-Mahamat A, Vanbiervliet G, Barjoan EM, Calle G, Giudicelli J, Ferrua B, Laffont C, Benzaken S, Tran A. The

- severity of liver fibrosis is associated with high leptin levels in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2004; 11: 91-96
- 53 Ding X, Saxena NK, Lin S, Xu A, Srinivasan S, Anania FA. The roles of leptin and adiponectin: a novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology. *Am J Pathol* 2005; 166: 1655-1669
- 54 Feng XH, Derynck R. Specificity and versatility in tgf-beta signaling through Smads. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; 21: 659-693
- 55 Liu C, Gaca MD, Swenson ES, Vellucci VF, Reiss M, Wells RG. Smads 2 and 3 are differentially activated by transforming growth factor-beta (TGF-beta) in quiescent and activated hepatic stellate cells. Constitutive nuclear localization of Smads in activated cells is TGF-beta-independent. *J Biol Chem* 2003; 278: 11721-11728
- 56 Uemura M, Swenson ES, Gaca MD, Giordano FJ, Reiss M, Wells RG. Smad2 and Smad3 play different roles in rat hepatic stellate cell function and alpha-smooth muscle actin organization. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 4214-4224
- 57 Schnabl B, Kweon YO, Frederick JP, Wang XF, Rippe RA, Brenner DA. The role of Smad3 in mediating mouse hepatic stellate cell activation. *Hepatology* 2001; 34: 89-100
- 58 Marra F, Arrighi MC, Fazi M, Caligiuri A, Pinzani M, Romanelli RG, Efsen E, Laffi G, Gentilini P. Extracellular signal-regulated kinase activation differentially regulates platelet-derived growth factor's actions in hepatic stellate cells, and is induced by *in vivo* liver injury in the rat. *Hepatology* 1999; 30: 951-958
- 59 Schwabe RF, Schnabl B, Kweon YO, Brenner DA. CD40 activates NF-kappa B and c-Jun N-terminal kinase and enhances chemokine secretion on activated human hepatic stellate cells. *J Immunol* 2001; 166: 6812-6819
- 60 Mann DA, Smart DE. Transcriptional regulation of hepatic stellate cell activation. *Gut* 2002; 50: 891-896
- 61 Bataller R, Paik YH, Lindquist JN, Lemasters JJ, Brenner DA. Hepatitis C virus core and nonstructural proteins induce fibrogenic effects in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2004; 126: 529-540
- 62 Medina J, Fernandez-Salazar LI, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care* 2004; 27: 2057-2066
- 63 Ramadori G, Saile B. Portal tract fibrogenesis in the liver. *Lab Invest* 2004; 84: 153-159
- 64 Donaldson P, Agarwal K, Craggs A, Craig W, James O, Jones D. HLA and interleukin 1 gene polymorphisms in primary biliary cirrhosis: associations with disease progression and disease susceptibility. *Gut* 2001; 48: 397-402
- 65 Benyon RC, Iredale JP, Goddard S, Winwood PJ, Arthur MJ. Expression of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and 2 is increased in fibrotic human liver. *Gastroenterology* 1996; 110: 821-831
- 66 Okazaki I, Watanabe T, Hozawa S, Niioka M, Arai M, Maruyama K. Reversibility of hepatic fibrosis: from the first report of collagenase in the liver to the possibility of gene therapy for recovery. *Keio J Med* 2001; 50: 58-65
- 67 Iredale JP. Cirrhosis: new research provides a basis for rational and targeted treatments. *BMJ* 2003; 327: 143-147
- 68 Friedman SL. Mac the knife? Macrophages- the double-edged sword of hepatic fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 29-32
- 69 Arthur MJ. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1525-1528
- 70 Bataller R, Brenner DA. Hepatic stellate cells as a target for the treatment of liver fibrosis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 437-451
- 71 Jia JD, Bauer M, Cho JJ, Ruehl M, Milani S, Boigk G, Riecken EO, Schuppan D. Antifibrotic effect of silymarin in rat secondary biliary fibrosis is mediated by downregulation of procollagen alpha1(I) and TIMP-1. *J Hepatol* 2001; 35: 392-398
- 72 Kumada H. Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin [stronger neominophagen C (SNMC)] for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002; 62 Suppl 1: 94-100
- 73 Van de Casteele M, Roskams T, Van der Elst I, van Pelt JF, Fevery J, Nevens F. Halofuginone can worsen liver fibrosis in bile duct obstructed rats. *Liver Int* 2004; 24: 502-509
- 74 Bruck R, Genina O, Aeed H, Alexiev R, Nagler A, Avni Y, Pines M. Halofuginone to prevent and treat thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Hepatology* 2001; 33: 379-386
- 75 Wasser S, Ho JM, Ang HK, Tan CE. Salvia miltiorrhiza reduces experimentally-induced hepatic fibrosis in rats. *J Hepatol* 1998; 29: 760-771

电编 张敏 编辑 潘伯荣