

# 砷与肝纤维化

欧兵, 张韵, 吴君

## ■背景资料

长期砷暴露可导致暴露者出现肝脏损伤、肝纤维化及肝硬化, 但其发病机制尚未完全阐明, 且缺乏一个适用于研究长期砷暴露致肝纤维化的动物模型。本文对砷与肝纤维化相关性及其发生机制的研究进展进行综述。

欧兵, 张韵, 吴君, 贵阳医学院附属医院感染科 贵州省贵阳市 550004

通讯作者: 吴君, 550004, 贵州省贵阳市贵阳医学院附属医院感染科. wuwuj@21cn.com

电话: 0851-6813394 传真: 0851-6813394

收稿日期: 2007-06-06 修回日期: 2007-07-09

## 摘要

长期砷暴露引起的肝损伤, 可进展为肝纤维化、肝硬化。对砷暴露人体和动物的肝组织病理研究发现, 肝细胞呈广泛脂肪变性、坏死及汇管区炎性细胞浸润及纤维化。目前, 砷致肝纤维化发生机制的研究尚少有报道, 且迄今没有合适的动物模型。本文综述了砷与肝纤维化相关性及其有关机制的研究进展。

**关键词:** 砷; 肝脏; 纤维化

欧兵, 张韵, 吴君. 砷与肝纤维化. 世界华人消化杂志 2007;15(21):2330-2331

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2330.asp>

## 0 引言

各种病因所致反复或持续的慢性肝实质炎症、坏死可导致肝脏持续不断的纤维增生, 使以胶原为主的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成和降解不平衡, 致使过多ECM沉积于肝内引起肝纤维化<sup>[1]</sup>。近年来, 人群流行病学调查及动物实验均显示砷与肝纤维化、肝硬化的发生发展密切相关, 砷暴露所致肝纤维化、肝硬化发生机制的研究逐渐成为热点。

## 1 砷与肝纤维化

近年来, 随着砷暴露引起肝纤维化、肝硬化报道的不断增多, 砷致肝病的研究越来越引起人们的重视。目前, 砷与肝纤维化的关系尚缺乏系统研究, 多为人群流行病学和肝组织病理学研究, 尚缺乏一个适用于研究长期砷暴露致肝纤维化的动物模型<sup>[2]</sup>。

动物实验研究砷暴露鼠所导致的肝脏病理学改变发现砷可致不同程度的肝细胞损伤, 如肝细胞脂肪变性、坏死及汇管区炎性细胞浸润及纤维化。杨瑾 *et al*<sup>[3]</sup>采用亚慢性毒性试验, 将

大鼠经口染毒, 6 wk后光镜下观察肝组织, 染砷组肝汇管区内有炎性细胞浸润, 肝细胞脂肪变性、嗜酸性变性; 电镜观察发现, 染砷组肝细胞内有脂滴, 线粒体肿胀, 膜破坏, 粗面内质网肿胀、脱颗粒。Santra *et al*<sup>[4]</sup>用含砷浓度3.2 mg/L的水给鼠饮用, 6 mo后发现肝细胞膜的损伤, 15 mo可见少许纤维化。朱建华 *et al*<sup>[5]</sup>用20 mg/kg体重, 0.2 mL/100 g亚砷酸钠(溶于水)ig染毒大鼠, 3次/wk, 连续12 wk, 第2, 4周见中央静脉周围肝窦扩张, 肝细胞浊肿, 胞质疏松、点状坏死, 病变以中央带明显, 汇管区炎性细胞浸润、胆小管增生; 第6, 8周见中央和周围带出现灶状坏死, 炎性细胞浸润, 胆小管增生更明显, 肝细胞中出现较多微小脂滴; 第10, 12周除上述病变外, 见纤维化组织明显增生。

人群研究表明, 长期摄入高砷水可导致肝脏纤维化, 何云 *et al*<sup>[6]</sup>对贵州省兴仁县交乐村65例慢性燃煤型砷中毒患者做肝穿活检, 见肝汇管区内有炎性细胞浸润, 肝细胞脂肪变性、嗜酸性变性, 有一定坏死及再生和纤维组织增生、纤维隔形成。电镜观察发现: 肝细胞内有脂滴, 线粒体肿胀, 膜破坏, 粗面内质网肿胀, 脱颗粒及胶原纤维增生明显。杨大平 *et al*<sup>[7]</sup>对确诊为燃煤型慢性砷中毒184例患者进行了临床调研发现, 燃煤型砷中毒所致肝脏损害的临床表现以乏力、纳差、恶心、腹痛、腹胀、肝肿大等为主, 病理早期表现以肝细胞及细胞器的肿胀、变性为主, 中、晚期则以坏死及纤维增生为主。

## 2 肝纤维化的发生机制

各种病因如病毒性肝炎、血吸虫病、酒精性肝损伤、代谢性肝病、化学毒性肝病、及免疫性肝病等所致肝纤维化(liver fibrosis, LF)的发生、发展和结局均类似, 肝纤维化是涉及复杂的细胞因子及分子机制的动态过程, 需要多种细胞的密切协作, 并由多种细胞因子相互作用、相互影响组成的网络来调控。肝星状细胞<sup>[8-10]</sup>(hepatic stellate cell, HSC)是肝纤维化形成中起关键作用的细胞, 他的激活是整个肝纤维化发生的开端。各种损肝因子引起肝细胞损

## ■创新盘点

本文与其他相关文章不同点在于对砷致肝纤维化的人群发病情况、动物实验研究及发生机制研究进展进行了全面综述, 且提示肝纤维化形成相关因子如TGFβ1、PDGF、TIMP-1、TIMP-2、Col-1、Col-3 mRNA、MMP-1及MMP-2参与了砷致肝纤维化的发生。

伤、坏死、凋亡及肝组织炎症反应, 激活枯否细胞分泌多种细胞因子, 随同肝细胞、血小板和窦内皮细胞等分泌的细胞因子、脂质过氧化产物等化学递质共同作用于肝星状细胞, 激活一系列细胞内信号传递结构和分子, 如促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)、Smad家族, 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3-K)等, 最终导致基因表达的变化<sup>[11-12]</sup>。

目前, 砷致肝纤维化发生机制的研究尚少有报道。无机砷及代谢产物对肝细胞的毒性、DNA损伤及砷诱导的脂质过氧化过程中产生多种自由基和非自由基产物, 可引起细胞功能紊乱或直接攻击细胞造成损伤<sup>[13-14]</sup>, 反复肝细胞损伤、修复, 最终向肝纤维发展。国内有对砷中毒肝损伤患者的研究发现, 肝细胞在砷的作用下大量死亡(坏死或凋亡)将破坏肝脏的正常网状纤维结构, 并启动肝星状细胞向肌成纤维细胞转化, 肌成纤维细胞分泌的胶原、非胶原等多种ECM会在肝内过量沉积, 导致大量纤维增生<sup>[15]</sup>。

作者所在课题组, 目前正从事砷致肝纤维化发生机制的研究, 用高砷水自由饮用的方式, 小鼠10 mo小鼠肝组织病理学可见肝细胞有明显炎细胞浸润, 肝细胞坏死、再生, 汇管区少许纤维增生, 纤维条索形成; 肝纤维化形成相关因子如TGFβ1、PDGF、TIMP-1、TIMP-2、Col-1、Col-3 mRNA在肝组织中高表达, MMP-1、MMP-2表达降低, 进一步的研究在进行中。

### 3 参考文献

- 1 程明亮, 杨长青. 肝纤维化的基础研究及临床. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 20-85
- 2 吴君. 砷对肝脏毒性的研究进展. 中国药物与临床 2005; 5: 645-647
- 3 杨瑾, 李金有, 孙天佑, 刘志艳. 亚慢性砷中毒大鼠血脂谱变化特征及机理研究. 中国地方病学杂志 2003; 22: 107-110
- 4 Santra A, Maiti A, Das S, Lahiri S, Charkaborty SK, Mazumder DN. Hepatic damage caused by chronic arsenic toxicity in experimental animals. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 395-405
- 5 朱建华, 王翔扑. 砷中毒性肝内砷结合物的实验研究. 湖南医学 1997; 14: 90-91
- 6 何云, 张爱华, 杨大平, 王建宾, 任渝江, 黄晓欣. 银杏叶片治疗燃煤型砷中毒慢性肝损害的作用及其机制研究. 中国地方病学杂志 2005; 24: 210-213
- 7 杨大平, 张爱华, 黄晓欣, 郭渝成, 王松, 郭乔楠. 燃煤型砷中毒人体肝损伤临床研究. 世界华人消化杂志 2000; 8: 89
- 8 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: 2263-2269
- 9 Reeves HL, Friedman SL. Activation of hepatic stellate cells--a key issue in liver fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d808-826
- 10 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
- 11 黄光存, 张锦生. 肝星状细胞激活的细胞内信号转导. 世界华人消化杂志 2001; 9: 1056-1060
- 12 姜慧卿, 张晓岚. 肝纤维化的发生机制. 世界华人消化杂志 2000; 8: 687-689
- 13 安艳, 高增林. 砷甲基化代谢产物的作用机制. 职业卫生与病伤 2000; 15: 176-177
- 14 李富君, 孙贵范, 陆春伟, 刘淑兰, 吕秀强. 砷对小鼠肝脏氧化损伤的实验研究. 工业卫生与职业病 1999; 25: 145-148
- 15 杨大平, 李军, 黄晓欣, 张爱华, 何云, 谢政军. 细胞凋亡在燃煤型砷中毒肝损伤中的作用. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1937-1939

### ■应用要点

长期砷暴露引起的不同程度肝脏损伤、肝纤维化及肝硬化, 对人类身体健康威胁极大, 应该重视对砷致肝纤维化发生机制及防治的研究。

### ■同行评价

本文就肝纤维化与砷的关系进行了阐述, 立意有一定的新颖性, 为临床上明确砷与肝纤维化的关系提供了一些前沿信息, 有一定的临床意义。

编辑 程剑侠 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

### • 消息 •

## 世界华人消化杂志关于作者署名的声明

**本刊讯** 世界华人消化杂志要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献。第一方面是直接参与, 包括: (1)酝酿和设计实验; (2)采集数据; (3)分析/解释数据。第二方面是文章撰写, 包括: (1)起草文章; (2)对文章的知识性内容作批评性审阅。第三方面是工作支持, 包括: (1)统计分析; (2)获取研究经费; (3)行政、技术或材料支持; (4)指导; (5)支持性贡献。每个人必须在第一至第三方面至少具备一条, 才能成为文章的署名作者。世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者。