

# 干扰素治疗肝纤维化机制的研究进展

胡 静, 李智伟

胡静, 李智伟, 中国医科大学附属盛京医院感染科 辽宁省沈阳市 110004

通讯作者: 李智伟, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院感染科. lizw@cmu2h.com

电话: 024-83955360

收稿日期: 2007-06-22 修回日期: 2007-09-04

## Therapeutic mechanism of interferon's anti-hepatic fibrosis action

Jing Hu, Zhi-Wei Li

Jing Hu, Zhi-Wei Li, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Zhi-Wei Li, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. lizw@cmu2h.com

Received: 2007-06-22 Revised: 2007-09-04

## Abstract

Hepatic fibrosis is a common pathological change occurring in chronic liver disease which is induced by a variety of etiological factors. Hepatic fibrosis is a dynamic process, and a reversible pathological change. However, when it has progressed to hepatic cirrhosis, it is irreversible. Therefore, to block or reverse the course of hepatic fibrosis is a very significant target for the treatment of chronic liver disease. Interferon (IFN) has extensive functions, including anti-viral, anti-tumor and immunological roles. Recent research has reported that IFN possesses an anti-hepatic fibrosis function, with potential clinical application. However, the exact mechanism underlying its anti-hepatic fibrosis action remains unknown. Some scholars believe that this mechanism involves interferon's anti-viral effects, the inhibition of hepatic stellate cell (HSC) activation, the promotion of HSC apoptosis, the inhibition of extracellular matrix (ECM) synthesis and the promotion of ECM degradation.

Key Words: Interferon; Hepatic fibrosis; Extracellular matrix; Hepatic stellate cell

Hu J, Li ZW. Therapeutic mechanism of interferon's anti-hepatic fibrosis action. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2007; 15(26): 2809-2813

## 摘要

肝纤维化是多种病因导致慢性肝病共有的病理改变, 肝纤维化为一动态过程, 属可逆性病变, 但若进一步发展至肝硬化阶段, 则不可逆, 因此阻断抑制或逆转肝纤维化是治疗慢性肝病的一个十分重要的目标. 干扰素(interferon, IFN)具有广泛的抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用. 目前有许多研究认为干扰素(IFN)具有抗肝纤维化作用, 并已在临床应用中取得一定效果, 但其抗肝纤维化的确切机制尚不明, 有学者认为可能与其抗病毒, 抑制肝星状细胞的活化增殖, 促进肝星状细胞的凋亡, 抑制细胞外基质(ECM)合成, 促进细胞外基质降解等作用有关.

关键词: 干扰素; 肝纤维化; 细胞外基质; 肝星状细胞

胡静, 李智伟. 干扰素治疗肝纤维化机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2007;15(26):2809-2813

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2809.asp>

## 0 引言

抗肝纤维化是慢性肝炎治疗中的一个关键性问题, 目前治疗肝纤维化的药物大多数尚处于动物实验阶段, 干扰素(IFN)是抗肝纤维化药物之一. 本文复习了近年来有关文献, 对IFN与肝纤维化的关系综述如下.

## 1 材料和方法

干扰素(interferon, IFN)是细胞受某些反应刺激而产生的一类蛋白质, 干扰素按分子结构和抗原性可分 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ 型. IFN- $\alpha$ 主要由单核细胞和B细胞经病毒感染诱导, 免疫活性弱而建立抗病毒状态快; IFN- $\beta$ 主要由成纤维细胞和上皮细胞产生, 在病毒感染反应中最早出现; IFN- $\gamma$ 由自然杀伤(NK)细胞和致敏的T淋巴细胞产生, 是可溶性细胞外信号蛋白, 免疫活性强而建立抗病毒状态缓慢<sup>[1]</sup>. IFN

## ■背景资料

抗病毒, 抗肝纤维化治疗是近年来慢性病毒性肝炎治疗的关键. 目前, IFN已广泛应用于慢性肝炎的抗病毒治疗中, 但其作用机制尚不清楚. 最近研究表明可能与其抗病毒, 抑制肝星状细胞(HSC)的活化增殖, 促进肝星状细胞(HSC)的凋亡, 抑制细胞外基质(ECM)合成, 促进细胞外基质(ECM)降解等作用有关.

## ■研究前沿

抗肝纤维化是慢性肝炎治疗中的一个关键性问题, 目前研究认为, IFN具有抗肝纤维化作用, 但其作用机制尚未完全清楚. 因此, IFN抗肝纤维化的作用机制是目前研究的热点之一.

都具有广泛的抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用.

肝纤维化的形成机制目前多数认为是各种致病因素造成肝脏损伤, 激活枯否细胞(KC)分泌多种细胞因子如转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、血小板衍生生长因子(PDGF)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、表皮生长因子(EGF)、白介素-1(IL-1)等, 随同血小板、肝窦内皮细胞和肝细胞等分泌的多种细胞因子, 共同作用于肝星状细胞(HSC), 使静止期HSC转化为肌成纤维样母细胞(MFB)的活化形式并大量增殖, 活化HSC通过旁分泌与自分泌作用合成分泌多种细胞外基质(ECM), 同时合成、释放大量的金属蛋白酶抑制剂(TIMPs), 抑制胶原酶、明胶酶等金属蛋白酶(MMPs)活性, 减少ECM降解, 导致ECM合成大于降解, 最终过量积聚在肝内形成肝纤维化<sup>[2-3]</sup>.

早在80年代初就已发现IFN具有抗纤维化作用, 而肝纤维化是慢性肝炎向肝硬化发展的必经病理过程, 随着进一步研究, 目前认为IFN具有抗肝纤维化作用并已在临床应用中取得一定效果, 具有远大的研究前景.

## 2 IFN抗肝纤维化的机制

经过体内、外实验研究, 目前认为IFN抗肝纤维化机制主要包括: (1)IFN抗病毒作用与抗肝纤维化作用密切相关; (2)抑制肝星状细胞(HSC)的活化和增殖; (3)诱导激活的HSC凋亡; (4)抑制ECM合成; (5)促进ECM降解. 目前, 对IFN- $\alpha$ 的抗肝纤维化机制研究较为深入, 而对IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 的研究较少.

### 2.1 IFN- $\alpha$

**2.1.1 IFN- $\alpha$ 抗病毒作用** IFN- $\alpha$ 通过抗病毒而发挥抗纤维化作用可能通过以下两个方面: (1)减轻炎症反应. 持续的抗病毒作用使肝内乙型肝炎病毒(HBV)或HCV载量下降, 病毒蛋白表达水平降低, 进而肝内炎症反应减轻. 炎症反应是刺激肝内纤维增生的主要因素, 炎症反应减轻可改善肝内纤维化. (2)可能通过抑制肝内病毒复制而降低肝纤维化发生和进展. Shindo *et al*<sup>[4]</sup>报道, IFN- $\alpha$ 抗纤维化疗效与病毒载量的下降、肝组织内炎症得到控制等有直接的相关性. 对于IFN- $\alpha$ 治疗呈完全病毒学反应者, 其肝纤维化指标及炎症活动度(HAI)积分有好转.

**2.1.2 IFN- $\alpha$ 抑制ECM的合成, 促进ECM的降解** IFN- $\alpha$ 能直接抑制ECM的形成, 对已经形成的肝纤维化, 使ECM降解是抗肝纤维化的重要策略<sup>[5-8]</sup>. 参与ECM降解的主要是MMPs及TIMPs, 提高MMPs的表达和/或抑制TIMPs的水平都可

促进ECM的降解<sup>[9-10]</sup>. Watanabe *et al*<sup>[11]</sup>报道IFN- $\alpha$ 可提高MMP活性, 促进ECM降解. Ninomiya *et al*<sup>[12]</sup>用IFN- $\alpha$ 对27例CHC患者治疗6 mo后, 发现有部分人肝纤维化明显改善. 在这些人中MMPs/TIMPs的比率升高, 而无效者中则比例下降, 表明IFN- $\alpha$ 可以直接影响MMPs及TIMPs的比率, 从而促进胶原的降解, 使患者的肝纤维化改善.

**2.1.3 抑制HSC的活化和增殖** HSC是产生ECM的主要细胞, 其活化是肝纤维化形成的关键<sup>[13-14]</sup>. 许多实验研究证实IFN- $\alpha$ 有抑制HSC活化和增殖作用<sup>[15-16]</sup>. Inagaki *et al*<sup>[17]</sup>对带有COLIA2基因启动子序列的转基因小鼠进行IFN- $\alpha$ 处理, 发现IFN- $\alpha$ 能明显抑制CCL<sub>4</sub>引起的肝纤维化. 进一步分析发现IFN- $\alpha$ 能抑制TGF- $\beta$ /Smad3引起的COLIA2复制, 抑制COLIA2启动子的活化, 从而抑制肝星状细胞的活化. TGF- $\beta$ 1可使HSC激活、增殖, 而且TGF- $\beta$ 1还诱导HSC转录TGF- $\beta$ 1 mRNA, 成逐级放大作用<sup>[18-19]</sup>. Tsushima *et al*<sup>[20]</sup>对43例丙型肝炎患者用IFN- $\alpha$ 治疗6 mo, 治疗前后检测血浆TGF- $\beta$ 1水平, 并对其中13例患者做治疗前后肝组织活检, 结果显示: (1)无论对于SR、NR或复发者, 治疗后血浆TGF- $\beta$ 1水平较治疗前明显下降; (2)肝组织内TGF- $\beta$ 1表达水平与血浆内TGF- $\beta$ 1浓度高度相关; (3)肝内纤维化程度与血浆TGF- $\beta$ 1水平相关.

**2.1.4 诱导激活的HSC凋亡** HSC的凋亡具有重要意义: 一方面HSC数量的减少使细胞外基质(ECM)分泌减少, 更重要的是由活化的HSC分泌的金属蛋白酶抑制物减少从而降低对金属蛋白酶的抑制作用, 促进ECM的降解. 凋亡不引起溶酶体等细胞器的破坏, 凋亡细胞在数小时内被周围的细胞所吞噬, 很少引起微环境的炎症反应, 是一种理想的清除活化HSC的方式<sup>[21]</sup>. Iredale *et al*<sup>[22]</sup>认为肝纤维化的恢复期, 激活状态的HSC减少主要通过凋亡机制, 而不是表型的转化. IFN- $\alpha$ 可通过诱导活化的HSC凋亡阻断肝纤维化的瀑布式效应, 其作用机制是通过细胞因子的作用或肝细胞的作用间接促进HSC的凋亡, 尚有待进一步研究.

**2.2 IFN- $\beta$**  IFN- $\beta$ 与IFN- $\alpha$ 有许多相似之处, 两者的氨基酸组成有26%-30%的同源性. 和IFN- $\alpha$ 一样, IFN- $\beta$ 不仅具有抗肝炎病毒的作用, 还具有抗肝纤维化的作用. Shen *et al*<sup>[23]</sup>发现IFN- $\beta$ 能抑制培养的HSC增殖以及BrdU(Bromo-2'-deoxyuridine)融合, 减少 $\alpha$ -平滑肌肌动力蛋白( $\alpha$ -SMA)的表达以及HSC的数量. 但IFN- $\beta$ 抑制

肝脏纤维化的具体机制以往的研究尚未阐明。

$\alpha$ -SMA是HSC激活的标志,在静止的HSC中不表达,可以用来衡量HSC的激活程度。Rao *et al*<sup>[24]</sup>的研究显示,IFN- $\beta$ 能明显抑制 $\alpha$ -SMA的表达,并呈量效依赖关系。IFN- $\beta$ 还能明显抑制I型胶原和III型胶原的表达,因此IFN- $\beta$ 能明显抑制HSC的激活,从而抑制肝纤维化的进展。

HSC的激活过程十分复杂,是多种细胞因子的旁分泌和自分泌协同作用的结果<sup>[25]</sup>,其中TGF- $\beta$ 以及PDGF是2个最重要的因子<sup>[26-28]</sup>。Rao *et al*<sup>[24]</sup>的研究显示,IFN- $\beta$ 能下调HSC的TGF- $\beta$ 活化通路中TGF- $\beta$ 1以及TGF- $\beta$ 1下游信号分子Smad4的蛋白表达,并能上调Smad7的蛋白表达。在Smad分子中Smad4是TGF- $\beta$ 活化通路中关键的核心分子,而Smad7却抑制TGF- $\beta$ 1的信息传递,从而阻断TGF- $\beta$ 1所诱导的合成ECM以及阻断HSC的激活<sup>[29]</sup>。IFN- $\beta$ 能抑制TGF- $\beta$ 1和Smad4的表达,增加Smad7的表达,表明IFN- $\beta$ 能通过抑制TGF- $\beta$ 通路的信号传导来抑制HSC的激活。同TGF- $\beta$ 一样,PDGF也以正反馈的方式作用于HSC,形成放大效应,进一步促进HSC的激活。因此抑制HSC合成PDGF-BB,阻断PDGF-BB的放大效应,无疑有助于抑制HSC的激活,从而有助于减轻肝纤维化。Rao *et al*<sup>[24]</sup>的研究显示,IFN- $\beta$ 能下调PDGF-BB的蛋白表达,从而通过抑制PDGF-BB的信号转导来抑制HSC的激活,抑制肝纤维化的发生。

以上所述,IFN- $\beta$ 能明显抑制 $\alpha$ -SMA、I型胶原和III型胶原的表达,提示IFN- $\beta$ 能明显抑制HSC的激活。进一步研究发现,IFN- $\beta$ 能通过下调TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 1下游信号分子Smad4、PDGF-BB的蛋白表达,上调Smad7的蛋白表达,抑制HSC的激活,发挥抗肝纤维化的作用。这为临床应用IFN- $\beta$ 进行抗肝纤维化治疗提供了理论依据。

**2.3 IFN- $\gamma$**  研究显示IFN- $\gamma$ 具有抗肝纤维化作用<sup>[30-32]</sup>,主要由以下几个方面:(1)通过抑制HSC的激活,降低ECM的沉积。IFN- $\gamma$ 可减少增殖和激活的HSC数量,降低由肝损伤诱导的HSC的激活。Baroni *et al*<sup>[33]</sup>动态观察了分别用二甲亚硝胺(DMN)、IFN- $\gamma$ 、DMN+IFN- $\gamma$ 及生理盐水处理后的大鼠的HSC增殖、活化及各种ECM成分的表达情况,认为IFN- $\gamma$ 通过减少HSC在局部的增殖、活化和对ECM的合成,抑制DMN诱导的肝纤维化的发展,而且可持续到肝纤维化后期。(2)与抗炎作用有关。Du *et al*<sup>[31]</sup>用IFN- $\gamma$ 治疗慢性乙型肝炎肝纤维化20例,将治疗前后肝

活检结果进行比较发现,治疗后的炎症坏死程度较治疗前好转,炎症积分由治疗前约12.78 $\pm$ 5.19降至6.57 $\pm$ 2.95( $P<0.01$ ),提示肝纤维化有的逆转。(3)直接抑制肝脏胶原的合成及促进其降解<sup>[34-35]</sup>。(4)刺激其他促胶原降解的细胞因子(如PGE2)的释放,产生抗纤维化。(5)拮抗TGF- $\beta$ 1。Masuhara *et al*<sup>[36]</sup>研究证实,IFN- $\gamma$ 对TGF- $\beta$ 1促进ECM成分的合成有抑制作用。(6)抗脂质过氧化作用。Liu *et al*<sup>[37]</sup>用DMN ip诱导大鼠肝纤维化,经IFN- $\gamma$ 治疗后,其血清谷丙转氨酶(ALT)降低,肝组织羟脯氨酸(Hyp)及丙二醛(MDA)含量减少,奥古蛋白(SOD)活性增加,MDA与Hyp呈正相关( $r = 0.880$ ,  $P<0.01$ )。但IFN- $\gamma$ 亦可启动巨噬细胞生成IL-1, TNF- $\alpha$ ,而后两者能刺激HSC的DNA合成与增殖,使ECM合成增多,因此,其综合效应有待进一步研究。

### 3 影响IFN抗肝纤维化的因素

IFN对在体内抗肝纤维化虽有一定疗效,但还达不到体外试验的水平,这可能与体内环境及试验条件存在一定差异有关,此外还可能受到下列各种因素的影响。

**3.1 病毒基因型** 近年来的研究表明,病毒基因型与IFN- $\alpha$ 的治疗有一定关系。病毒基因型不仅影响临床过程,与抗纤维化治疗也密切相关。HCV基因分为1a、1b、2a、2b、3a、3b型,受2a和2b型基因病毒感染的肝硬化患者对治疗的反应较佳,而受1b型基因病毒感染的患者则反应较差。Collier *et al*<sup>[38]</sup>报道IFN联合利巴韦林治疗CHC合并肝纤维化的患者时,无论是剂量大小和疗程长短,基因型为2和3型的都好于1型。Farrell *et al*<sup>[39]</sup>对56例CHC合并肝硬化的患者用IFN- $\alpha$ 治疗24 wk后随访48 wk,发现基因型为2a和3a型者对IFN- $\alpha$ 的治疗效果好。以上实验说明,病毒基因型直接影响IFN- $\alpha$ 抗肝纤维化的疗效。

**3.2 肝汇管区铁的沉积** 慢性丙型肝炎患者肝内铁沉积和铁贮存量增高不利于IFN产生疗效。去铁疗法有利于患者血清转氨酶的降低,但不能改善IFN治疗的应答率<sup>[40]</sup>。

**3.3 血清中抗IFN抗体** IFN治疗过程中(也有在治疗之前)部分患者血清中可出现抗IFN抗体,他可能会中和IFN的生物活性,从而导致治疗失败,这时换用其他亚型的IFN可能会奏效。因此IFN抗体的测定对治疗有一定指导意义<sup>[41]</sup>。

**3.4 剂量、疗程及其他因素** 许多研究表明,IFN治疗可减轻肝纤维化,但效果与剂量、疗程有

### ■ 相关报道

TGF- $\beta$ 在肝纤维化形成过程中起极其重要的作用,研究发现IFN能抑制TGF- $\beta$ 的表达,至于IFN- $\alpha$ 对TGF- $\beta$ /Smad信号传导通路中Smad蛋白家族的影响尚在研究中。

### ■应用要点

慢性肝炎是我国引起肝纤维化及肝硬化的主要原因, IFN是目前慢性肝炎抗病毒治疗的主要药物, 已证实IFN具有抗肝纤维化的作用, 但具体作用机制尚未完全清楚. 本文对IFN抗肝纤维化的机制研究进展进行介绍, 为临床应用提供了理论依据.

关<sup>[42-43]</sup>. Guerret *et al*<sup>[44]</sup>用IFN- $\alpha$ 治疗24例CHC患者, 剂量由313万单位至791万单位不等, 疗程由7.5 mo至21.8 mo不等, 结果发现5 a后肝纤维化程度较治疗前均有不同程度的减轻, 与IFN- $\alpha$ 的剂量和疗程无关, 但大多数学者认为大剂量、长疗程的IFN- $\alpha$ 治疗对抗纤维化效果更好. Abe *et al*<sup>[45]</sup>用测定80例CHC患者血清PIIINP和IV7S水平来论证大剂量IFN- $\alpha$ 抗纤维化效果, 先用10万单位IFN- $\alpha$ 每天im 1次, 连续10 d, 然后改为3次/wk, 共24 wk, 并将患者分为3组: 完全反应组, 部分反应组和无反应组, 结果发现大剂量的IFN- $\alpha$ 治疗6 mo, 可抑制完全反应组和部分反应组患者5 a内肝纤维化的进展. 国内有人用新近上市的聚乙二醇化IFN- $\alpha$ 治疗CHC, 结果发现有组织应答者的比例与IFN- $\alpha$ -2a比较差异无显著性(44% vs 51%), 但在治疗合并肝硬化的CHC时发现180  $\mu$ g的聚乙二醇化IFN- $\alpha$ 的组织应答率为54%(37/68), 而IFN- $\alpha$ -2a的组织应答率为31%(17/55), 两者比较差异有显著性<sup>[46-47]</sup>, 提示聚乙二醇化IFN- $\alpha$ 治疗CHC时抗肝纤维化和延缓肝硬化效果更佳. 临床及动物实验研究显示IFN- $\alpha$ 的治疗疗效亦与剂量有关<sup>[31,35,48]</sup>.

总之, 在进入肝硬化之前的肝纤维化过程具有一定的可逆性, 因此抗肝纤维化治疗至关重要. 干扰素是目前被公认有效的抗肝炎病毒药物之一. 目前对干扰素治疗肝纤维化的研究已取得不少令人瞩目的成就, 但是对其认识还没有完全清楚, 仍有许多问题尚未解答或有待进一步阐明, 如(1)肝纤维化的分子调节机制; (2)不同类型肝病的肝纤维化的具体发病机制; (3)肝纤维化逆转的控制因素; (4)干扰素抗肝纤维化治疗的剂量、疗程及影响因素; (5)对干扰素的有效性和安全性的临床实验评估. 因此, 干扰素抗纤维化的机制尚待进一步明确. 可以预见, 随着干扰素抗肝纤维化作用研究的进一步深入, 这方面的问题将会得到更深一步地阐明.

### 4 参考文献

- 1 Laso FJ, Iglesias-Osma C, Ciudad J, Lopez A, Pastor I, Orfao A. Chronic alcoholism is associated with an imbalanced production of Th-1/Th-2 cytokines by peripheral blood T cells. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 1306-1311
- 2 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
- 3 Iredale JP. Hepatic stellate cell behavior during resolution of liver injury. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 427-436
- 4 Shindo M, Ken A, Okuno T. Varying incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients

with chronic hepatitis C responding differently to interferon therapy. *Cancer* 1999; 85: 1943-1950

- 5 Friedman SL. Mechanisms of disease: Mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004; 1: 98-105
- 6 袁新明, 常英, 贾皓, 张盈涛, 厉英超. 干扰素 $\alpha$ 对实验大鼠肝纤维化的治疗作用. *中国现代医学杂志* 2003; 13: 12-18
- 7 Okazaki I, Watanabe T, Inagaki Y. Recent advance in understanding mechanisms of fibrogenesis and fibrolysis in hepatic fibrosis. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2002; 99: 353-364
- 8 Brenard R. Practical management of patients treated with alpha interferon. *Acta Gastroenterol Belg* 1997; 60: 211-213
- 9 Kim TH, Mars WM, Stolz DB, Michalopoulos GK. Expression and activation of pro-MMP-2 and pro-MMP-9 during rat liver regeneration. *Hepatology* 2000; 31: 75-82
- 10 Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003; 92: 827-839
- 11 Watanabe T, Niioka M, Ishikawa A, Hozawa S, Arai M, Maruyama K, Okada A, Okazaki I. Dynamic change of cells expressing MMP-2 mRNA and MT1-MMP mRNA in the recovery from liver fibrosis in the rat. *J Hepatol* 2001; 35: 465-473
- 12 Ninomiya T, Yoon S, Nagano H, Kumon Y, Seo Y, Kasuga M, Yano Y, Nakaji M, Hayashi Y. Significance of serum matrix metalloproteinases and their inhibitors on the antifibrogenetic effect of interferon-alfa in chronic hepatitis C patients. *Intervirology* 2001; 44: 227-231
- 13 Gressner AM. Transdifferentiation of hepatic stellate cells (Ito cells) to myofibroblasts: a key event in hepatic fibrogenesis. *Kidney Int Suppl* 1996; 54: S39-45
- 14 Albanis E, Friedman SL. Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 315-334, v-vi
- 15 Lu G, Shimizu I, Cui X, Itonaga M, Tamaki K, Fukuno H, Inoue H, Honda H, Ito S. Interferon-alpha enhances biological defense activities against oxidative stress in cultured rat hepatocytes and hepatic stellate cells. *J Med Invest* 2002; 49: 172-181
- 16 Saile B, Eisenbach C, El-Armouche H, Neubauer K, Ramadori G. Antiapoptotic effect of interferon-alpha on hepatic stellate cells (HSC): a novel pathway of IFN-alpha signal transduction via Janus kinase 2 (JAK2) and caspase-8. *Eur J Cell Biol* 2003; 82: 31-41
- 17 Inagaki Y, Nemoto T, Kushida M, Sheng Y, Higashi K, Ikeda K, Kawada N, Shirasaki F, Takehara K, Sugiyama K, Fujii M, Yamauchi H, Nakao A, de Crombrughe B, Watanabe T, Okazaki I. Interferon alfa down-regulates collagen gene transcription and suppresses experimental hepatic fibrosis in mice. *Hepatology* 2003; 38: 890-899
- 18 Friedman SL. Cytokines and fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 129-140
- 19 Solis-Herruzo JA, de la Torre P, Munoz-Yague MT. Hepatic stellate cells (HSC): architects of hepatic fibrosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95: 438-439, 436-437
- 20 Tsushima H, Kawata S, Tamura S, Ito N, Shirai Y, Kiso S, Doi Y, Yamada A, Oshikawa O, Matsuzawa Y. Reduced plasma transforming growth factor-beta1 levels in patients with chronic hepatitis C

- after interferon-alpha therapy: association with regression of hepatic fibrosis. *J Hepatol* 1999; 30: 1-7
- 21 Rippe RA. Life or death: the fate of the hepatic stellate cell following hepatic injury. *Hepatology* 1998; 27: 1447-1448
- 22 Iredale JP, Benyon RC, Pickering J, McCullen M, Northrop M, Pawley S, Hovell C, Arthur MJ. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest* 1998; 102: 538-549
- 23 Shen H, Zhang M, Minuk GY, Gong Y. Different effects of rat interferon alpha, beta and gamma on rat hepatic stellate cell proliferation and activation. *BMC Cell Biol* 2002; 3: 9
- 24 Rao HY, Wei L, Fei R, Wang JH, Jiang D, Zhang Q, Cong X. Inhibitory effect of interferon-beta on the activation of LX-2 and rHSC-99 hepatic stellate cells in culture. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2006; 14: 550-552
- 25 Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275: 2247-2250
- 26 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 U S A* 1995; 92: 2572-2576
- 27 Pinzani M, Gentilini P. Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 397-410
- 28 Nagy P, Schaff Z, Lapis K. Immunohistochemical detection of transforming growth factor-beta 1 in fibrotic liver diseases. *Hepatology* 1991; 14: 269-273
- 29 Dooley S, Hamzavi J, Breitkopf K, Wiercinska E, Said HM, Lorenzen J, Ten Dijke P, Gressner AM. Smad7 prevents activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis in rats. *Gastroenterology* 2003; 125: 178-191
- 30 Rockey DC, Chung JJ. Interferon gamma inhibits lipocyte activation and extracellular matrix mRNA expression during experimental liver injury: implications for treatment of hepatic fibrosis. *J Invest Med* 1994; 42: 660-670
- 31 Du X, Weng H, Cai W. Histological changes in 20 hepatic fibrosis patients with chronic hepatitis B after recombinant human interferon-gamma treatment. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2001; 9: 273-275
- 32 Cai WM. Effect of interferon-gamma on hepatic fibrosis in chronic hepatitis B virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1269
- 33 Baroni GS, D'Ambrosio L, Curto P, Casini A, Mancini R, Jezequel AM, Benedetti A. Interferon gamma decreases hepatic stellate cell activation and extracellular matrix deposition in rat liver fibrosis. *Hepatology* 1996; 23: 1189-1199
- 34 Weng HL, Cai WM, Yang YH. Dynamic changes in collagen type I and collagen type III in rabbits infected with *Schistosoma japonicum* and the effect of gamma-interferon. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi* 2001; 19: 26-29
- 35 Weng HL, Cai WM, Liu RH. Animal experiment and clinical study of effect of gamma-interferon on hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 42-48
- 36 Masuhara M, Yasunaga M, Tanigawa K, Tamura F, Yamashita S, Sakaida I, Okita K. Expression of hepatocyte growth factor, transforming growth factor alpha, and transforming growth factor beta 1 messenger RNA in various human liver diseases and correlation with hepatocyte proliferation. *Hepatology* 1996; 24: 323-329
- 37 Liu C, Chen W, Liu P, Wang Z, Hu Y, Liu C. Changes of lipid peroxidation in liver fibrogenesis induced by dimethylnitrosamine and drugs' intervention. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2001; 9 Suppl: 18-20
- 38 Collier J, Chapman R. Combination therapy with interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C: practical treatment issues. *BioDrugs* 2001; 15: 225-238
- 39 Farrell G, Cooksley WG, Dudley FJ, Watson K. Efficacy and tolerance of a 6-month treatment course of daily interferon-alpha 2a for chronic hepatitis C with cirrhosis. The Australian Hepatitis C Study Group. *J Viral Hepat* 1997; 4: 317-323
- 40 Banner BF, Barton AL, Cable EE, Smith L, Bonkovsky HL. A detailed analysis of the Knodell score and other histologic parameters as predictors of response to interferon therapy in chronic hepatitis C. *Mod Pathol* 1995; 8: 232-238
- 41 邱望龙, 李福元, 管岑, 潘志灵, 黄四邑. 慢性乙型肝炎 C 基因启动子变异与干扰素治疗响应的关系. *实用肝脏病学杂志* 1998; 3: 136-138
- 42 Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Regression of hepatic fibrosis in hepatitis C with long-term interferon treatment. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2573-2576
- 43 Rumi MG, del Ninno E, Parravicini ML, Romeo R, Soffredini R, Donato MF, Zahm F, Colombo M. Long-term titrated recombinant interferon-alpha 2a in chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *J Viral Hepat* 1995; 2: 73-76
- 44 Guerret S, Desmouliere A, Chossegros P, Costa AM, Badid C, Trepo C, Grimaud JA, Chevallier M. Long-term administration of interferon-alpha in non-responder patients with chronic hepatitis C: follow-up of liver fibrosis over 5 years. *J Viral Hepat* 1999; 6: 125-133
- 45 Abe S, Tabaru A, Ono M, Tai M, Narita R, Moriyama A, Otsuki M. High-dose interferon-alpha therapy lowers the levels of serum fibrogenesis markers over 5 years in chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2003; 25: 22-31
- 46 Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda MJ. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-1672
- 47 Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, Reindollar R, Reddy RK, Wright TL, Lin A, Hoffman J, De Pamphilis J. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673-1680
- 48 Weng HL, Cai WM, Wang BE, Jia JD, Zhou XQ, Shi DM, Zhang DF, Zhao YR, Hao LJ, Wang SY, Wu WF, Xian JZ. Clinical study of anti-hepatic fibrosis effect of IFN-gamma in patients with chronic hepatitis B. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003; 83: 943-947

## ■同行评价

本文对干扰素抗肝纤维化机制的研究进展进行了介绍,有实验研究结果,也有临床应用的报道,从多方面阐述其抗肝纤维化的作用,并对干扰素治疗肝纤维化的影响因素和临床问题进行了总结,文章有一定的科学性,可读性和实际临床意义。

编辑 程剑侠 电编 何基才