

肝纤维化发病机制与临床诊断的研究进展

邵祥强, 肖华胜

■背景资料

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, 所引起的肝硬化及肝硬化并发症影响着人类的健康, HSC的激活是肝纤维化发生过程中的一个重要事件。在肝纤维化的诊断领域, 除了传统的肝活检技术, 新型分子标志物以及影像学诊断技术均为临床诊断提供了准确的诊断依据。

邵祥强, 中国科学院上海生命科学研究院系统生物学重点实验室功能基因组 中国科学院研究生院上海市 200031
肖华胜, 中国科学院上海生命科学研究院系统生物学重点实验室功能基因组 上海市 200031
肖华胜, 生物芯片上海国家工程研究中心 上海市 201203
国家高技术研究发展计划(863)基金资助项目, No. 2006AA02A411
作者贡献分布: 本文综述由邵祥强完成; 肖华胜审核。
通讯作者: 肖华胜, 副研究员, 200031, 上海市, 中国科学院上海生命科学研究院系统生物学重点实验室功能基因组。
huasheng_xiao@shbiochip.com
电话: 021-51320288
收稿日期: 2010-09-19 修回日期: 2010-12-13
接受日期: 2010-12-21 在线出版日期: 2011-01-28

Liver fibrosis: pathogenesis and clinical diagnosis

Xiang-Qiang Shao, Hua-Sheng Xiao

Xiang-Qiang Shao, Center for Functional Genomics, Key Laboratory of Systems Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences; Graduate School of the Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China

Hua-Sheng Xiao, Center for Functional Genomics, Key Laboratory of Systems Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China

Hua-Sheng Xiao, National Engineering Center for Biochip at Shanghai, Shanghai 201203, China

Supported by: the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program), No. 2006AA02A411

Correspondence to: Hua-Sheng Xiao, Center for Functional Genomics, Key Laboratory of Systems Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China. huasheng_xiao@shbiochip.com

Received: 2010-09-19 Revised: 2010-12-13

Accepted: 2010-12-21 Published online: 2011-01-28

Abstract

Hepatic fibrosis represents a wound healing response to liver injury due to various causes. Cirrhosis is the most advanced stage of fibrosis and, along with its complications, constitutes one of the major causes of morbidity and mortality worldwide. Past decades have witnessed tremendous progress in understanding the mechanisms of hepatic fibrosis. Activation of hepatic stellate cells is a key event in fibrosis, while a wide range of cytokines and their receptors and inflammatory cell subsets participate in the dy-

namic regulation of fibrosis progression. In terms of the diagnosis of hepatic fibrosis, novel serum markers and transient elastography have helped a lot in the assessment of liver fibrosis in addition to traditional liver biopsy. These findings both in the mechanism of liver fibrosis and the diagnosis of fibrosis are important for the implementation of rationally based approaches to limit fibrosis, accelerate repair and enhance liver regeneration in patients with chronic liver disease.

Key Words: Liver fibrosis; Hepatic stellate cells; Fibrogenesis; Diagnosis; Liver biopsy; Serum biomarker

Shao XQ, Xiao HS. Liver fibrosis: pathogenesis and clinical diagnosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(3): 268-274

摘要

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, 慢性肝病发展至最后将发展成为肝硬化, 肝硬化及其并发症威胁着全球居民的生命健康。在过去的几十年中, 人们在肝纤维化的发生机制方面已经取得了很大的进展。HSC的激活是肝纤维化发生过程中的一个重要事件, 同时各类细胞因子与其对应受体; 以及各类炎症细胞均在纤维化发展过程中扮演着重要的角色。在肝纤维化的诊断领域, 除了传统的肝活检技术, 新型分子标志物以及影像学诊断技术均为临床诊断提供了准确的诊断依据。肝纤维化发生机制与诊断技术领域所取得的重大发现, 给慢性肝病患者的纤维化治疗以及康复带来了新的曙光。

关键词: 肝纤维化; 肝星状细胞; 纤维化发生; 诊断; 肝活检; 血清学标志物

邵祥强, 肖华胜. 肝纤维化发病机制与临床诊断的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19(3): 268-274
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/268.asp>

0 引言

肝纤维化是指肝脏内弥漫性细胞外基质(特别是胶原物质)过度沉积, 是机体对各种病因引起的

■同行评议者

高泽立, 主任医师, 上海交通大学医学院附属第九人民医院周浦分院消化科

慢性肝损伤后的一种损伤修复反应^[1], 是肝硬化的早期可逆阶段. 如不及时治疗则可能进展成为失代偿期肝硬化并出现各种终末期肝病并发症^[2], 肝硬化及其并发症已经成了全球发病与死亡的主要因素, 肝纤维化是很多肝病终末期阶段复杂病症发生的基础, 如肝门静脉高压、肝腹水、合成功能紊乱、代谢能力受损等等. 因此, 肝纤维化的深入研究对缓解肝纤维化病情具有重要的临床意义.

大部分慢性肝病患者, 尽管肝脏被持续刺激长达十多年, 但是因为肝脏显著的再生能力纤维化的发展仍是比较缓慢的. 然而, 纤维化的发展进程往往又会发生改变, 这就促使着我们去揭秘纤维化的发病机制, 以及控制肝损伤沉积速度的遗传因素.

在肝纤维化的临床诊断上, 通常认为肝活检是肝纤维化分期诊断的金标准. 然而, 肝活检也存在着一定的局限性, 例如样本误差、不同阅片者之间的偏倚、昂贵的检查费用、患者承受的巨大痛苦等, 这些局限性使得人们寻找新的方法以代替肝活检对肝纤维化进行诊断.

本文将就肝纤维化的发病机制以及临床诊断方面的研究进展情况进行具体介绍.

1 肝纤维化的发生机制

肝纤维化的形成是一个相当复杂的过程, 他涵括了肝细胞的凋亡、间充质细胞的增殖、细胞外基质中 I 型胶原蛋白; III型胶原蛋白的沉积等过程^[3]. 细胞外基质的沉积破坏了肝脏的正常组织学结构, 最终导致了肝硬化的发生.

1.1 细胞外基质在正常肝与纤维化肝中的细胞来源 肝纤维化过程中, 细胞外基质细胞来源的确定是纤维化发生机制及纤维化治疗研究工作中的一个巨大进步. 在正常肝及纤维化肝中, 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是主要细胞来源^[4], 另外, 某些间充质细胞也在细胞外基质的沉积中起到了重要的作用, 如: 肝门成纤维细胞^[5], 骨髓分化而来的相关细胞^[6], 以及表皮细胞-间充质细胞转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程形成的成纤维细胞等^[7]. EMT转换在肾脏中比较典型, 但是其在肝纤维化过程中的扮演的角色日益受到人们的关注.

HSC处于肝实质细胞与窦状小管内皮层细胞之间^[8], 是人体内储存维生素A的一类细胞. HSC具有促纤维形成的潜力且并不局限于肝脏中, 在慢性胰腺炎及胰腺癌患者的胰腺中也发

现了这类星形细胞^[9]. 正常情况下, HSC处于静息状态并且只产生少量的细胞外基质组分用于基质膜的形成^[10].

1.2 HSC的激活机制 在肝纤维化的病理学研究中, 人们通常以HSC的激活为基础来展开研究. HSC的整个激活过程包括两个重要的阶段: 起始阶段和永久阶段^[11], 紧接着便是炎症消退阶段. 起始阶段: 起始阶段同样也称作炎症前阶段, 代表使得细胞能够对外界细胞因子及刺激产生反应的早期基因表达与表型变化. 起始阶段主要是由细胞外基质环境的变化以及受损肝细胞产生的过氧化物等产物所引起的. 永久阶段: 永久阶段主要源于那些为维持活化表型并促进纤维化产生的刺激效应. 永久阶段包括增殖, 收缩, 纤维形成, 基质降解, 维生素A损失等几个分散过程. 炎症的消退阶段: 炎症的消退则指促进HSC凋亡或者使得HSC转变至静息状态的过程.

1.2.1 起始阶段: HSC激活初始阶段的变化是由于相邻细胞(如窦状小管内皮细胞, 肝细胞以及血小板等)的旁分泌刺激引起的. 肝细胞在膜损伤及脂过氧化作用过程中可以为纤维化的产生提供活性氧^[12]. 受损伤后死亡的肝细胞可以通过Fas的调节来激发HSC的起始阶段, 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导性配体(tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand, TRAIL)也参与了这个过程. 从肝实质细胞中释放出来的凋亡片段对于成熟的HSC和Kupffer细胞来说是促进纤维生成的^[13], Kupffer细胞的浸润与激活同样对HSC的激活起着重要的作用. Kupffer细胞通过细胞因子[尤其是转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF β 1)]与活性氧物质的作用促进基质的合成, 细胞的增殖以及HSC中维生素A的释放^[14]. 窦状小管内皮细胞同样也促进TGF β 从潜伏状态转变为活化状态; 促进某种纤连蛋白的产生以促使早期HSC的激活. 血小板也通过血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF), TGF β , 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)提供旁分泌刺激.

1.2.2 永久阶段: 在HSC激活的永久阶段, 细胞在行为上至少有6种不同的表现: 增殖、趋化、纤维生成、收缩、基质降解以及维生素A的流失. 整个变化的网络体系促进了细胞外基质的沉积并加速正常细胞外基质被损伤痕迹所代替. (1)增殖: PDGF是目前为止发现的最有效的HSC促分裂剂^[15]. 在HSC中, PDGF的下游信号

■ 研发前沿

目前肝纤维化的发病机制是研究纤维化分子治疗领域的重点, 热点; 而在纤维化的诊断领域, 人们正在努力寻求可以用于肝纤维化精确诊断的新型分子标志物.

■相关报道

Hsieh等报道了Fibroscan这种全新的、非创伤性的临床检测方法,用于肝纤维化的准确诊断,这是一种可重复且不依赖于操作者的检测方法。

通路包括PI3激酶以及ERK/MAP激酶等^[16]。另外,血管内皮细胞生长因子^[17],凝血酶及其受体,EGF, TGF α , 角质化细胞生长因子^[18]及碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)^[19]等在HSC中也具有促有丝分裂能力及促纤维形成能力。这些有丝分裂原在HSC中的信号通路已经被阐释清楚,从而为临床干扰治疗提供了很多潜在的靶点^[20];(2)趋化: HSC细胞在细胞因子化学诱导剂的作用下可以发生迁移现象^[21]。人们已经鉴定出很多这样的化学诱导剂,比较显著的包括PDGF, 单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein, MCP-1), 趋化因子受体(chemokine receptor 3, CXCR3)^[22]。相反,人们发现,阿糖腺苷可以弱化这种趋化现象,并且在细胞到达损伤处之后停止移动。HSC的这种特征性趋化现象的机制目前已经被人们揭示,研究发现,顶端细胞的扩散以及胞体向诱导剂方向移动跟PDGF的刺激相关,而细胞拖尾的突触缩回则跟肌球蛋白的瞬间磷酸化相关^[23];(3)纤维的形成: HSC同时通过增加细胞的数目以及每个细胞的细胞外基质的生成量来实现纤维化。在肝脏创伤中研究得最多的是I型胶原蛋白, I型胶原蛋白在HSC中的表达可以通过转录调控及转录后调控两种方式被很多种刺激及信号通路所调控。TGF β 1有旁分泌和自分泌两种来源,刺激HSC产生I型胶原蛋白及其他基质组分的能力最强^[24]。TGF β 的下游信号分子中有一类具有双重功能的分子家族Smads, Smads调节很多胞外及胞内信号,并增强TGF β 在纤维生成过程中的影响。TGF β 1同样可以促进很多种其他胞外基质成分如细胞纤连蛋白,蛋白多糖等的产生^[25]。另外除了Smads调控之外, TGF β 1还可以通过过氧化物的还原以及依赖于C/EBP β 等的机制来促进HSC产生胶原蛋白。另外, Smads在急性肝损伤与慢性肝损伤中的反应也是不同的^[26]。脂类物质的过氧化产物也是细胞外基质产生的一种重要刺激源^[27]。这种刺激作用会随着HSC在激活过程中抗氧化能力的丧失而被放大,这就给利用抗氧化剂对各种肝脏疾病进行治疗提供了理论依据。同时,结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)对于HSC来说也是一种促纤维生成信号^[28],并且可以因高血糖及胰岛功能亢奋等因素而表达上升;(4)收缩: HSC的收缩是肝纤维化早期及晚期中肝门抗性上升的一个重要因素。晚期肝硬化患者中分离得到的胶原蛋白束中含有大量的活化HSC,他

通过对肝脏整体的压缩以及对单个窦状小管的压迫阻碍肝门部位的血液流动。HSC在活化的过程中可以获得伸缩性的现象已经通过体外培养及体内实验得到证明,且该过程通过钙离子受体调控与细胞外基质发生相互作用^[29]。内皮因子-1与一氧化氮是HSC收缩性调节的对立调节因子,除此之外,血管收缩素II,生长激素抑制素,一氧化碳等都是HSC收缩性调节因子。同时,随着HSC的激活,细胞骨架蛋白 α -SMA的表达也会上升,同样为细胞的伸缩能力提供了支撑;(5)细胞外基质的降解: 肝纤维化是一个细胞外基质生成与降解的动态平衡过程。因此,跟基质的生成一样,肝纤维化过程中的细胞外基质降解对于纤维化治疗来说也是一个可以调控的过程。基质降解蛋白酶催化正常肝胞外基质的分解,促使胞外正常基质被损伤基质所取代,从而对细胞的功能造成损害。从另外一个方面来说,对慢性肝病患者增生的细胞外基质进行再吸收可以逆转肝功能失调以及肝门脉高压的情况。

在过去的这些年中,细胞外基质重构的机制研究已经有了很大的进展。其中,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),起着重要的作用, MMP是一类钙离子依赖性的蛋白酶。HSC是MMP-2, MMP-9, MMP-13主要来源^[30],同时,处于静息状态的MMP-2的激活需要肝实质细胞的共同作用。在肝硬化患者中, MMP-2的表达显著上升^[31]。MMP-1是I型胶原蛋白的主要蛋白酶,且I型胶原蛋白是纤维化肝脏中的主要胶原蛋白,然而,这种酶的来源目前却不清楚, HSC中虽然可以检测到MMP-1 mRNA的表达,却检测不到有活性的MMP-1^[32]。

MMP活性的调控表现在多个水平上: 可以通过与基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinase, TIMP)的结合来抑制MMP的活性。HSC能够分泌具有活性的TIMP-1, TIMP-2。在肝损伤过程中,这类蛋白酶的释放可以抑制间胶原蛋白酶的活性,从而导致聚集的基质无法降解。同时TIMP-1可以抑制HSC的凋亡,因此, TIMP-1的持续表达可以增加活性HSC的数目^[33]。

1.2.3 炎症的消退阶段: 在我们寻求肝纤维化治疗方法的过程中, HSC的激活是如何被消退的便成了一个重要的议题。我们可以通过两种途径来减少活性HSC的数目,从而将活性HSC逆转至静息状态;或者通过凋亡途径实现HSC的清除。

在体外实验中,人们已经成功地将处于活化状态的HSC逆转为基膜基质^[34],但是在体内还未能实现。

同时,有很多报导表明在肝纤维化缓解的过程中,HSC可发生凋亡^[35]。在细胞培养实验中,HSC对CD95-L以及TRAIL控制的凋亡途径比较敏感,且NK细胞可以通过TRAIL调控的机制诱导HSC发生凋亡^[36]。神经生长因子(nerve growth factor, NGF)对HSC也有促凋亡作用。在最近的一项研究中,NK细胞的抗纤维化作用已被证实,在NK细胞敲除的小鼠体内,纤维化程度加深;而当NK细胞被重新活化之后,纤维化程度缓解^[36]。且NK细胞诱导的HSC凋亡只对有NK细胞活化受体NKG2D表达的HSC有效,同时,NK细胞的功能也是依赖于IFN γ 的,这同时也验证了先前人们发现的IFN γ 抗纤维化作用。除了NK细胞,活化的Kupffer细胞同样可以通过caspase 9以及受体相互作用的机制诱导HSC发生凋亡^[37]。既然NK细胞可以通过促进HSC凋亡来抑制肝纤维化的发生,那么我们可以推测NK细胞的功能在纤维化进展迅速的患者中相对那些纤维化进展缓慢的患者来说是有所削弱的。这就部分解释了为什么纤维化会随着年龄而加重,因为NK细胞的功能会随着年龄的增长而退化。

1.3 宿主基因型是影响纤维化进展的内在决定因素 研究发现,基因型在肝损伤时HSC的活化过程中起着重要的作用,并以单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)的形式表现出来^[38]。全基因组扫描等高通量基因组学技术已经被广泛应用于筛选与肝纤维化进展相关的基因位点。在一些研究中,发现了先前从未报道的与肝纤维化相关的基因,从而揭示了肝创痕迹产生与降解的新的调控通路。而在某些研究报道中,会发现某些基因发生了序列上的突变,如Toll样受体4(toll like receptor 4, TLR4)基因。曾有报道综合7个SNP位点并制定出一个肝硬化风险系数用于评估患者感染HCV病毒之后发展成为肝硬化的风险概率^[38]。这样的信息对于临床上的个体化治疗非常有意义。

目前,人们已经在肝纤维化发展相关的宿主调控基因的筛选与鉴定工作上取得了很大的进展,同样,人类自身的免疫相关因子也在纤维化的发病机理中扮演着重要的角色。研究发现,在HCV感染过程中,Th1细胞因子反应的程度往往与肝损伤及纤维化程度成正比^[39]。在HCV, HIV共同感染的患者中,纤维化的程度往往要比

表 1 常用的纤维化 I 类标志物

标志物	诊断方法	灵敏度(%)	特异性(%)
III 型胶原N端肽	放射免疫测定法	78	81
透明质酸	ELISA	86-100	88
层粘蛋白	放射免疫测定法	80	83
YKL-40	酶免疫分析法 放射免疫测定法	78	81
TIMP-1, TIMP-2	/ELISA	67	69

一般患者严重,这也暗示了免疫系统在纤维化的进展过程中起着一定的调节作用^[40]。另外,雌激素可能对纤维化的发生起着一定的抵御作用,因为人们发现女性患者比男性患者的纤维化进展过程要缓慢一些^[41]。

2 肝纤维化的诊断

一直以来,肝活检通常被人们当做肝纤维化诊断的金标准。然而,肝活检本身也存在着一定的缺陷,比如说给患者带来的痛苦及风险,取样过程中产生的误差以及不同阅片者对纤维化等级鉴定结果的误差等。因此人们一直在寻找着能够代替肝活检的非创伤性诊断标志物。理想的标志物应该是肝纤维化特异性的,能够对纤维化进行准确分级,不受其他并发症的影响,并且具有灵敏、可重复、经济节约等特点。

2.1 纤维化 I 类标志物 很多研究发现了一些能够反映肝细胞外基质降解情况的适用型血清标志物,包括透明质酸,层粘连蛋白,IV型胶原蛋白, MMP, TIMP-1等等(表1)。在这些标志物中,透明质酸具有大概86%-100%的灵敏度以及88%的特异性^[42]。透明质酸由活化的HSC分泌,且直接进入窦状小管中,因此,血清中的透明质酸的水平可以直接反映HSC细胞的活动程度,并间接反映了纤维化的进展状况。而其他血清学标志物的诊断标准在不同的研究中则在一定的值域内呈波动状态^[43]。很有可能是由于这些标志物并不是纤维化特异性的,因为在自身免疫疾病,肾脏疾病,胰腺炎以及肺纤维化中也有这些标志物指数上升的报道。对C型肝炎长期抗肝硬化的治疗数据显示:将透明质酸, TIMP-1, 以及血小板数目三者结合的诊断模型要比其他报道的一些诊断模型要更加准确。当然,我们还需要对这些标志物进行进一步的验证实验,并且将他们与其他的血清标志物进行比较,如FibroTest, Hepascore等^[44]。一个新的方法是测量慢性肝病

■创新盘点

肝纤维化的发病机制及其临床诊断是目前肝病研究领域的一大热点,但是国内很少有研究者综合这两方面进行详细总结。本文就肝脏星形细胞的激活对肝纤维化的发病机制进行了详细总结,并对纤维化临床诊断领域的传统方法与最新技术进行了总结概括,对广大的医学工作者有很好的参考作用。

■应用要点

肝纤维化发病机制的研究,可以为肝纤维化的治疗提供新的治疗靶点;而肝纤维化诊断领域的研究,可以加速新的临床诊断方法的应用,可以更加准确地对肝纤维化进行诊断,并减少患者的痛苦。

表 2 常用的纤维化 II 类间接标志物/指数

标志物/指数	参数	灵敏性(%)	特异性(%)
APRI	AST, 血小板数目	89	75
FibroTest	结合珠蛋白, α_2 -巨球蛋白, 载脂蛋白	75	85
Forn's指数	年龄, 血小板数目, 谷氨酰转氨酶, 胆固醇	94	91
Hepascore	年龄, 性别, 胆红素, 谷氨酰转氨酶, 透明质酸, α_2 -巨球蛋白	63	89

患者血清中细胞角质蛋白18磷酸化水平^[45],从而成为细胞中蛋白酶活性以及凋亡情况的替代性标志物,在HCV感染患者中,这种检测方法已经达到85.7%的灵敏度以及99.9%的特异性。

2.2 纤维化 II 类标志物 对纤维化进行诊断的第二种方法往往是根据常规血液检查来判断的,用于检测肝脏合成功能的变化。通常需要检查的标志物包括血小板数目,胆红素,转运蛋白,ECM参数,丙氨酸转氨酶(alanine amino transferase, ALT),谷草转氨酶(aspartate amino transferase, AST)等等。这些检查项目可以通过统计学方法被编辑成各种生化评分系统。通常有APRI, FibroTest, Forn's指数等^[46](表2)。最为常用的是FibroTest,他可以对各个阶段的纤维化进行分类,但是, FibroTest的弊端就在于他使用3种不常规的检测参数,因此必须对实验室检测标准进行统一。将APRI, FibroTest, Forn's指数3种运算方法有序地结合起来可以使得诊断结果更加准确,使得50%-70%的HCV感染患者没有必要进行肝活检检查^[47]。

尽管这些血清学标志物可以作为肝纤维化诊断的有力工具,但是,他们的不足之处就在于利用这些标志物无法反应纤维化早期的微小变化^[48]。

2.3 纤维化的影像学诊断 对肝脏进行的超声成像技术仅局限应用于那些已经发展成肝硬化的患者。而FibroScan则是一种全新的,非创伤性的临床检测方法^[49],他通过对肝脏的硬度进行检测从而对纤维化做出诊断判断。通过对慢性丙肝患者的研究表明FibroScan可以检测显著性的纤维化,对于METAVIR等级 ≥ 2 的患者其工作特征曲线下面积可达到0.79,而对于肝硬化患者其工作特征曲线下面积可达到0.97^[50]。同时,研究还发现,利用FibroScan可以检测出丙肝患者在接受肝移植之后复发时的移植性肝纤维化^[51]。利用FibroScan对肝硬度进行测定是一种可重复的,且不依赖于操作者的检测方法,可应用于临床上肝硬化患者的诊断。然而FibroScan的缺陷在于其无法对肥胖患者做出正确的诊断,因为信

号穿透的深度是有限的;同时,由于肝脏的硬度随着年龄会发生变化,因此还需要对检测结果进行深入的标准化分析。近些年,随着技术的发展,已经将核磁共振成像技术应用于肝脏的临床检测^[52],而且,已经有越来越多的研究将核磁共振谱引入到肝纤维化检测中来。然而这些研究大多样本量比较少,因此,对核磁共振在纤维化检测上的应用还需要更加标准化的实验来检测验证,核磁共振成像技术很有可能为肝脏的病理生理学研究带来更多的有效生物学信息。

3 结论

在过去的几十年中,肝纤维化发病机制方面的研究已经取得了很大的进展,人们已经揭示出细胞外基质的细胞来源,并且HSC激活的各个阶段过程中的调控通路也在慢慢被研究人员逐步向人们展示。在纤维化的诊断技术上,除了传统的肝活检技术,也出现了一些新的分子标志物,用于诊断评估纤维化的发展情况,同时,影像学技术也为纤维化的诊断提供了大量的诊断信息,在临床上若能将这几种诊断方法结合起来,则能够更有效准确地纤维化进行诊断。

不管是纤维化发病机制还是纤维化的诊断方面的研究,最终目的都是希望能够优化纤维化的临床治疗,干预或逆转纤维化的发生。随着纤维化发病机制的研究不断深入,将会给临床治疗提供越来越多的治疗靶点;并且,新的诊断技术的出现,使得纤维化的临床诊断变得更为准确,能够帮助医生确定诊疗方案。在今后的研究工作中,随着后基因组时代的到来,更多的基因多态性信息以及基因的表达谱信息将给纤维化的临床治疗提供更多的诊断信息。随着实验室研究工作与临床实际应用的结合,将给慢性肝病患者的有效抗纤维化治疗带来新的曙光。

4 参考文献

- 1 Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibro-

- sis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275: 2247-2250
- 2 Ismail MH, Pinzani M. Reversal of liver fibrosis. *Saudi J Gastroenterol* 2009; 15: 72-79
- 3 Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218
- 4 Sato M, Suzuki S, Senoo H. Hepatic stellate cells: unique characteristics in cell biology and phenotype. *Cell Struct Funct* 2003; 28: 105-112
- 5 Wells RG, Kruglov E, Dranoff JA. Autocrine release of TGF-beta by portal fibroblasts regulates cell growth. *FEBS Lett* 2004; 559: 107-110
- 6 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
- 7 Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003; 112: 1776-1784
- 8 Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S38-S53
- 9 Omary MB, Lugea A, Lowe AW, Pandolfi SJ. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J Clin Invest* 2007; 117: 50-59
- 10 Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 311-335
- 11 Friedman SL. Mechanisms of disease: Mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004; 1: 98-105
- 12 Novo E, Marra F, Zamara E, Valfrè di Bonzo L, Caligiuri A, Cannito S, Antonaci C, Colombatto S, Pinzani M, Parola M. Dose dependent and divergent effects of superoxide anion on cell death, proliferation, and migration of activated human hepatic stellate cells. *Gut* 2006; 55: 90-97
- 13 Canbay A, Feldstein AE, Higuchi H, Werneburg N, Grambihler A, Bronk SF, Gores GJ. Kupffer cell engulfment of apoptotic bodies stimulates death ligand and cytokine expression. *Hepatology* 2003; 38: 1188-1198
- 14 Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int* 2006; 26: 1175-1186
- 15 Borkham-Kamphorst E, van Roeyen CR, Ostendorf T, Floege J, Gressner AM, Weiskirchen R. Pro-fibrogenic potential of PDGF-D in liver fibrosis. *J Hepatol* 2007; 46: 1064-1074
- 16 Lechuga CG, Hernández-Nazara ZH, Hernández E, Bustamante M, Desierto G, Cotty A, Dharker N, Choe M, Rojkind M. PI3K is involved in PDGF-beta receptor upregulation post-PDGF-BB treatment in mouse HSC. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G1051-G1061
- 17 Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Hicklin DJ, Wu Y, Yanase K, Namisaki T, Yamazaki M, Tsujinoue H, Imazu H, Masaki T, Fukui H. Vascular endothelial growth factor and receptor interaction is a prerequisite for murine hepatic fibrogenesis. *Gut* 2003; 52: 1347-1354
- 18 Steiling H, Mühlbauer M, Bataille F, Schölmerich J, Werner S, Hellerbrand C. Activated hepatic stellate cells express keratinocyte growth factor in chronic liver disease. *Am J Pathol* 2004; 165: 1233-1241
- 19 Yu C, Wang F, Jin C, Huang X, Miller DL, Basilico C, McKeehan WL. Role of fibroblast growth factor type 1 and 2 in carbon tetrachloride-induced hepatic injury and fibrogenesis. *Am J Pathol* 2003; 163: 1653-1662
- 20 Pinzani M, Marra F. Cytokine receptors and signaling in hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 397-416
- 21 Maher JJ. Interactions between hepatic stellate cells and the immune system. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 417-426
- 22 Bonacchi A, Romagnani P, Romanelli RG, Efsen E, Annunziato F, Lasagni L, Francalanci M, Serio M, Laffi G, Pinzani M, Gentilini P, Marra F. Signal transduction by the chemokine receptor CXCR3: activation of Ras/ERK, Src, and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt controls cell migration and proliferation in human vascular pericytes. *J Biol Chem* 2001; 276: 9945-9954
- 23 Melton AC, Yee HF. Hepatic stellate cell protrusions couple platelet-derived growth factor-BB to chemotaxis. *Hepatology* 2007; 45: 1446-1453
- 24 Inagaki Y, Okazaki I. Emerging insights into Transforming growth factor beta Smad signal in hepatic fibrogenesis. *Gut* 2007; 56: 284-292
- 25 George J, Wang SS, Sevcik AM, Sanicola M, Cate RL, Kotliansky VE, Bissell DM. Transforming growth factor-beta initiates wound repair in rat liver through induction of the EIIIA-fibronectin splice isoform. *Am J Pathol* 2000; 156: 115-124
- 26 Tahashi Y, Matsuzaki K, Date M, Yoshida K, Furukawa F, Sugano Y, Matsushita M, Himeno Y, Inagaki Y, Inoue K. Differential regulation of TGF-beta signal in hepatic stellate cells between acute and chronic rat liver injury. *Hepatology* 2002; 35: 49-61
- 27 Svegliati Baroni G, D'Ambrosio L, Ferretti G, Casini A, Di Sario A, Salzano R, Ridolfi F, Saccomanno S, Jezequel AM, Benedetti A. Fibrogenic effect of oxidative stress on rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 1998; 27: 720-726
- 28 Gao R, Brigstock DR. Connective tissue growth factor (CCN2) induces adhesion of rat activated hepatic stellate cells by binding of its C-terminal domain to integrin alpha(v)beta(3) and heparan sulfate proteoglycan. *J Biol Chem* 2004; 279: 8848-8855
- 29 Melton AC, Datta A, Yee HF Jr. [Ca²⁺]-independent contractile force generation by rat hepatic stellate cells in response to endothelin-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G7-G13
- 30 Han YP. Matrix metalloproteinases, the pros and cons, in liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 Suppl 3: S88-S91
- 31 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
- 32 Milani S, Herbst H, Schuppan D, Grappone C, Pellegrini G, Pinzani M, Casini A, Calabrà A, Ciancio G, Stefanini F. Differential expression of matrix-metalloproteinase-1 and -2 genes in normal and fibrotic human liver. *Am J Pathol* 1994; 144: 528-537
- 33 Murphy FR, Issa R, Zhou X, Ratnarajah S, Nagase H, Arthur MJ, Benyon C, Iredale JP. Inhibition of apoptosis of activated hepatic stellate cells by tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is mediated via effects on matrix metalloproteinase inhibition: implications for reversibility of liver fibrosis. *J Biol Chem* 2002; 277: 11069-11076
- 34 Gaça MD, Zhou X, Issa R, Kiriella K, Iredale JP, Benyon RC. Basement membrane-like matrix inhibits

同行评价

本文选题恰当, 具有较好的可读性和科学性。

- proliferation and collagen synthesis by activated rat hepatic stellate cells: evidence for matrix-dependent deactivation of stellate cells. *Matrix Biol* 2003; 22: 229-239
- 35 Iredale JP. Hepatic stellate cell behavior during resolution of liver injury. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 427-436
- 36 Radaeva S, Sun R, Jaruga B, Nguyen VT, Tian Z, Gao B. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners. *Gastroenterology* 2006; 130: 435-452
- 37 Fischer R, Cariers A, Reinehr R, Häussinger D. Caspase 9-dependent killing of hepatic stellate cells by activated Kupffer cells. *Gastroenterology* 2002; 123: 845-861
- 38 Huang H, Shiffman ML, Friedman S, Venkatesh R, Bzowej N, Abar OT, Rowland CM, Catanese JJ, Leong DU, Sninsky JJ, Layden TJ, Wright TL, White T, Cheung RC. A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46: 297-306
- 39 Baroni GS, Pastorelli A, Manzin A, Benedetti A, Marucci L, Solforosi L, Di Sario A, Brunelli E, Orlandi F, Clementi M, Macarri G. Hepatic stellate cell activation and liver fibrosis are associated with necroinflammatory injury and Th1-like response in chronic hepatitis C. *Liver* 1999; 19: 212-219
- 40 Di Martino V, Lebray P, Myers RP, Pannier E, Paradis V, Charlotte F, Moussalli J, Thabut D, Buffet C, Poynard T. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology* 2004; 40: 1426-1433
- 41 Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol* 2001; 34: 730-739
- 42 Guéchet J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Giboudeau J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin Chem* 1996; 42: 558-563
- 43 Plebani M, Basso D. Non-invasive assessment of chronic liver and gastric diseases. *Clin Chim Acta* 2007; 381: 39-49
- 44 Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konaté A, Gallois Y, Ternisien C, Chevallier A, Lunel F. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005; 42: 1373-1381
- 45 Shi Y, Sun S, Liu Y, Li J, Zhang T, Wu H, Chen X, Chen D, Zhou Y. Keratin 18 phosphorylation as a progression marker of chronic hepatitis B. *Viral J* 2010; 7: 70
- 46 Török NJ. Recent advances in the pathogenesis and diagnosis of liver fibrosis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 315-321
- 47 Pinzani M, Vizzutti F, Arena U, Marra F. Technology Insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 95-106
- 48 Lackner C, Struber G, Liegl B, Leibl S, Ofner P, Bankuti C, Bauer B, Stauber RE. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 1376-1382
- 49 Hsieh YY, Tung SY, Lee IL, Lee K, Shen CH, Wei KL, Chang TS, Chuang CS, Wu CS, Lin YH. FibroQ: an easy and useful noninvasive test for predicting liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *Chang Gung Med J* 2009; 32: 614-622
- 50 Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Lédinghen V, Marcellin P, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 48-54
- 51 Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, de Lédinghen V. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55: 403-408
- 52 Faria SC, Ganesan K, Mwangi I, Shieh-morteza M, Viamonte B, Mazhar S, Peterson M, Kono Y, Santillan C, Casola G, Sirlin CB. MR imaging of liver fibrosis: current state of the art. *Radiographics* 2009; 29: 1615-1635

编辑 李薇 电编 李薇