

注重对肝纤维化的防治

苒新明, 贾 皓

苒新明, 贾皓, 西安交通大学医学院第一附属医院消化内科
陕西省西安市 710061

苒新明, 教授, 主任医师, 主要从事慢性肝病防治研究。

通讯作者: 苒新明, 710061, 陕西省西安市健康路1号, 西安交通大学医学院第一附属医院消化内科. cxm218@163.com

电话: 029-85323924

收稿日期: 2008-03-26 修回日期: 2008-05-15

Emphasis on prevention and treatment of hepatic fibrosis

Xin-Ming Chang, Ai Jia

Xin-Ming Chang, Ai Jia, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Xin-Ming Chang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University School of Medicine, 1 Jiankang Road, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. cxm218@163.com

Received: 2008-03-26 Revised: 2008-05-15

Abstract

Hepatic fibrosis is a common pathological basis of chronic liver disease and liver cirrhosis. HBV infection is highly prevalent in China and there is an increasing trend of liver disease caused by HCV and other factors. However, no specific virus-eradicating drugs have been available for liver diseases caused by HBV and HCV. Cytokine-triggered and HSC-triggered waterfall effect does not cease with removal of the original pathogenic factor. Therefore, we should raise the awareness of prevention and treatment of hepatic fibrosis and gradually develop a set of basic countermeasures against hepatic fibrosis and standardize its implementation. This paper highlighted some misunderstandings in current prevention and treatment of hepatic fibrosis, and pointed out the necessity and urgency of prevention and treatment of liver fibrosis.

Key Words: Liver fibrosis; Prevention and therapy; Cytokines; Hepatic stellate cell

Chang XM, Jia A. Emphasis on prevention and treatment of hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(17): 1833-1836

摘要

肝纤维化是慢性肝病、肝硬化的共同病理基础。鉴于我国属HBV感染高流行区, HCV及其他病因引致的肝病也渐呈增高趋势, 对HBV、HCV引起的肝病目前尚乏特效的清除病毒措施, 肝病过程中由细胞因子和肝星状细胞(HSC)引发的“瀑布式”效应也不因原始致病因子的清除而停止。因此, 应提高对肝纤维化防治的认识并逐渐探索出一套防治肝纤维化的基本对策并规范实施。本文浅析目前肝纤维防治中的一些误区, 指出防治肝纤维化的必要性及紧迫性。

关键词: 肝纤维化; 防治; 细胞因子; 肝星状细胞

苒新明, 贾皓. 注重对肝纤维化的防治. 世界华人消化杂志 2008; 16(17): 1833-1836

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1833.asp>

0 引言

肝纤维化是慢性肝病、肝硬化的病理基础, 也是慢性肝病、肝硬化等进一步恶化的重要原因。在我国, 肝炎病毒性肝损害、特别是乙肝和丙肝病毒的持续感染是造成肝纤维化的主要原因。在当前尚无特效方法根治原发疾病的情况下, 减轻肝纤维化反应便成为十分重要的治疗目标。

1 充分认识肝纤维化防治的必要性

据世界卫生组织报道^[1]全球约20亿人曾感染过HBV, 其中3.5亿人为慢性HBV感染者, 每年约有100万人死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝癌。我国属HBV感染高流行区, 每年有50万到100万新发病例, 一般人群的HBsAg阳性率为9.09%。而这些人中相当大一部分为无症状HBV携带者, 对这类肝功正常的HBV携带病例目前尚无特效的清除病毒措施。过去也曾认为此类患者不需治疗。但是, 临床发现, 这类肝功正常的所谓HBV携带者, 若干年后部分患者发展为不可逆的失代偿期肝硬化, 造成严重后果。山东省立医院赵洪涛 *et al*^[2]在1994年就对466例HBV无症状携带者进行过肝活检, 结果显

■背景资料

肝纤维化是慢性肝病发展至肝硬化的必经阶段。早期诊断肝纤维化并寻找有效的治疗方法以阻断和逆转肝纤维化的发生和发展, 对慢性肝病的治疗具有十分重要的意义。

■同行评议者

秦波, 教授, 重庆医科大学附属第二医院感染病科; 张占卿, 主任医师, 上海市(复旦大学)公共卫生中心

■研发前沿

国内外学者对肝纤维化发生的机制及抗肝纤维化治疗做了大量研究,但目前对肝纤维化的防治存在一些误区。

示仅22.1%的病例肝组织显示正常,37.34%的病例表现非特异性炎症,40.51%病例为慢性活动性肝炎并有肝纤维化发生。证明了乙肝肝纤维化防治的复杂性和严重性。另据WHO统计,全球HCV的平均感染率约为3%,估计有1.7-2.0亿人感染HCV,每年新发丙型肝炎病例3.5万例^[3]。全国血清流行病学调查资料显示^[4],我国约3000万人感染HCV,一般人群抗HCV阳性率为3.2%。HCV感染慢性化机率高、进展快,可导致肝脏慢性炎症反应、坏死和纤维化,部分患者发展为肝硬化,甚至肝癌^[5]。此外,药物、酒精、慢性感染、淤血、脂肪肝及其他代谢性疾病引致的肝纤维化也渐呈增高趋势。

临床大量病例显示,有些久治不愈的慢性病毒性肝炎患者进展为肝硬化,部分不需治疗的所谓“病毒携带者”最终以失代偿期肝硬化的结局就诊,还有部分患者在体格检查时被诊断为肝硬化或因其他疾病就诊时发现肝功能已处于失代偿阶段。而失代偿期肝硬化的治疗几乎是针对并发症的治疗,5年生存率仅20%左右。因此,在肝脏病的早期阶段加强对肝纤维化的防治,是防止肝硬化发生、预防疾病恶化的关键。

2 肝纤维化形成的机制

肝纤维化的实质是由于胶原和其他细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成与降解失衡。肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是ECM最重要的来源^[6]。各种细胞因子参与HSC的激活和调控^[7],而金属蛋白酶(metalloproteinase, MMP)和金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)对ECM的降解分别起促进和抑制作用^[8]。

当肝脏遭受损伤时,如毒物、乙醇、免疫等因素造成的理化损伤和免疫损伤,可诱发单核/巨噬细胞释放多种效应因子,如转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF β 1)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等细胞因子^[9]。上述细胞因子作用于HSC,促使HSC活化成为“转化细胞”,进而转变为“肌成纤维细胞”,后者被称为活化的HSC,被活化HSC先在细胞内形成前胶原,通过细胞微管分泌到细胞外形成胶原分子,相互交联而成微纤维,再经缩合而成稳定的胶原纤维。包括I型胶原、II型胶原、III型胶原、IV型胶原、透明

质酸、层黏蛋白等。上述纤维组织在肝内广泛形成即可造成肝纤维化,进而发生肝硬化。此外,上述多种细胞因子之间又有相互促进、相互协同的作用。被激活的HSC也可分泌多种细胞因子,再作用于未被激活的HSC使之活化,从而形成了细胞因子的网络作用。这种多种细胞因子之间相互促进及对HSC的相互协同作用产生的放大效应,被称为“瀑布式效应”^[10]。这种效应决定了肝纤维过程一旦启动,就难以停止,在临床上表现为病程迁延的慢性过程。

肝纤维化是肝内ECM过度沉积的结果,但更大程度上是肝病后期胶原的降解减少所致。在细胞外基质降解过程中起主导作用的是MMP和TIMP。MMP家族包括MMP-1、MMP-2和MMP-3。MMP-1以酶原形式在HSC内合成,作用底物是I、II、III型胶原, MMP-2在HSC、枯否细胞、窦内皮细胞内合成,作用底物比较广泛,可作用于蛋白多糖,也可降解基底膜成分IV型胶原、层黏蛋白和纤维连接蛋白。在肝纤维化早期MMP活性不强或只有轻微增强,在肝纤维化发展过程中, MMP活性逐渐增强,至纤维化晚期,其活性逐渐降低。TIMP家族包括TIMP-1、TIMP-2和TIMP-3,可与相对应的MMP形成1:1复合物,从而抑制MMP的活性,是抑制胶原降解的主要物质^[11]。越近肝纤维化晚期,其活性越强^[12]。这就决定了晚期肝纤维化的不可逆性。因此,肝纤维化的防治应该强调早期干预、长期治疗。

3 目前肝纤维化防治的现状和误区

我国处于乙型肝炎高发区,尽管近年来治疗病毒性肝炎的药物有一定进展,但目前对乙肝和丙肝的治疗手段仍十分有限。抗病毒药物只能从最大程度上抑制病毒复制,控制病情发展,治疗适应症窄,治愈率仅30%-40%。加之我国大部分地区仍处于经济不发达状态,医保覆盖面及支撑程度有限,国民就诊意识不强,医务人员对肝纤维化防治的知识掌握较少,使许多原本可以早期防治的肝病逐渐进展为晚期肝硬化,带来沉重的社会负担和家庭负担,已成为阻碍社会发展的一大顽疾。

目前对肝纤维化的防治存在以下误区:(1)抗病毒治疗可替代抗纤维化治疗:抗病毒治疗可在一定程度上抑制病毒复制,减轻肝脏损伤和炎症反应,减少细胞因子的释放,这是最基本治疗。但是抗病毒治疗的适应症窄,疗效有限,

■创新盘点

本文较全面的分析总结了当前对肝纤维化认识及治疗中的一些误区,强调了早期抗肝纤维化的重要性和必要性。

并非杀灭肝炎病毒, 抑制病毒效果也有限, 因而不能完全阻止肝纤维化的形成. 特别对那些无抗病毒适应症及抗病毒疗效不好的患者更是如此; (2)保肝治疗可替代抗肝纤维化治疗: 抗炎药、抗肝损害药物可以减轻肝脏炎症反应, 同时减少纤维化组织的形成, 对防治肝纤维化有积极的作用. 但是, 肝内炎症反应并不一定与肝功损害相平行^[1]. 部分肝病患者只有通过肝脏活组织穿刺才能发现肝脏炎症的存在, 造成临床对活动性肝病判断上的偏差. 此外, 某些肝纤维化可不经炎症期阶段而发生^[13]; (3)有肝硬化指征时再抗肝纤维化治疗: 早期肝纤维化时汇管区结缔组织逐渐向肝小叶内延伸, 小叶内结缔组织增多, 尚未达中央静脉. 此时, 形成的纤维化组织隔比较纤细. 病因消除后, 肝内结构可恢复正常. 当肝硬化出现时, 纤维结缔组织已将肝小叶重新分隔包绕, 形成假小叶. 此时, 肝内纤维间隔粗大, 胶原组织韧性很强、稳定、不溶^[14]. 因此, 当肝硬化出现时肝内纤维组织将不易降解, 已失去最佳治疗时机; (4)动态观察, 不需治疗: 临床上常认为肝功正常的所谓“小三阳”或“大三阳”患者不需治疗. 但实际情况是这些人群中相当一部分若干年后发展为肝硬化. 其原因可能是这部分患者肝功与肝脏病理学表现并不平行, 这部分患者占据了肝硬化患者的相当比例, 给以往的肝病防治理念带来了严峻的挑战.

4 肝纤维化防治的基本策略

肝纤维化是对损伤的修复反应, 肝纤维化是可以预防、可以逆转的. 要立足于早用药、长程用药. 特别是对那些无抗病毒适应症或根本治疗无望的病毒性肝炎患者, 要在积极保肝治疗的同时, 早期长程使用防治肝纤维化药物. 在观念上要树立以下观点: (1)彻底治疗原发病不能完全代替抗纤维化治疗^[13]: 当肝脏炎症反应时, 大量细胞因子释放, HSC通过自分泌和旁分泌产生的放大效应, 不断促使ECM合成、分泌和沉积. 肝纤维化不因原来的致病因子终止而停止发展. 临床上可见某些慢性乙肝、丙肝患者, HBV DNA、HCV RNA已转阴, 但肝纤维化仍在发展中, 某些酒精性肝病患者虽已戒酒, 但肝纤维化和肝硬化仍在继续发展, 证明原始致病因子祛除后肝纤维化仍在继续; (2)抗炎症、抗肝损害药不能完全代替抗肝纤维化治疗: 抗肝损害药物保护肝细胞膜、稳定细胞器、减轻肝脏

炎症反应, 也可以减轻肝纤维化的形成, 但该类药物对非炎症性肝纤维化无效. 所谓抗肝纤维化应该对肝脏ECM的合成、分泌和沉积具有直接抑制作用, 对MMP具有促进分泌作用. 这些都是抗肝损害药物所不能及的; (3)不同程度不同病期的肝纤维化治疗方法应不同: 急性期患者, 若能及时去除原发病因, 肝纤维化多能逆转或终止, 不需抗肝纤维化治疗; 慢性肝病患者除考虑治疗原发病和保肝治疗外, 必须抗肝纤维化治疗; 至肝硬化特别是早期肝硬化时, 需采取综合治疗方法, 特别是对MMP的激活治疗应予重视; 对肝功正常的所谓“病毒携带者”, 应给予长期抗肝纤维化治疗, 有条件者应定期进行肝组织穿刺活检.

抗肝纤维化的治疗旨在减轻肝纤维化程度、逆转纤维化组织. 合理的治疗方案首先是尽可能祛除致病因子, 其次为抑制胶原纤维形成的各个环节, 促进其降解和吸收. 目前比较成熟并经实验证明具有抗肝纤维化的药物有: (1)干扰素: 干扰素 α 的抗病毒作用已被充分肯定, 近年来实验证明干扰素 α 具有抑制HSC活化、诱导激活的HSC凋亡和抑制TGF- β 1生成的作用^[15], 干扰素 γ 也能抑制HSC的活化增殖, 降低 α -肌动蛋白和I、III型胶原及纤维连接蛋白的mRNA水平^[16]. 干扰素具有抗肝炎病毒和抗肝纤维化双重效应; (2)秋水仙碱: 属抗微管药物, 抑制微管蛋白聚合, 从而干扰细胞的胶原分泌. 他还能刺激胶原酶的活性, 促进胶原降解. 国内外多数资料报道其抗肝纤维化作用肯定. 但由于该药物亦系抗肿瘤药物, 能影响蛋白质的合成, 肿瘤组织及正常组织同样可受到干扰, 故毒性较大, 限制了临床应用; (3)青霉胺: 青霉胺含有还原型巯基, 对金属离子有较强的络合作用, 能络合铜、铝、汞等金属, 用于治疗肝豆状核变性及原发性胆汁性肝硬化; (4)螺内酯: 实验研究发现螺内酯能抑制HSC的活化、阻断ECM的合成, 并能降低TGF β 1和PDGF的活性. 动物实验显示有明显的预防肝纤维化的作用^[17-18]. 但用于人类的疗效及剂量尚需进一步探索; (5)其他: 近年来研究发现磷脂酰胆碱能提高MMP水平, 促进胶原降解; 二甲基前列腺素能减轻肝纤维化及脂肪沉积, 抑制巨噬细胞释放炎症因子; 维甲酸类药物能减少I型胶原及其mRNA的合成; 脯氨酸-4-羟化酶抑制剂、脯氨酸类似物、精氨酸及其类似物等均从不同机制起到一定防治肝纤维化作用, 但其疗效尚需进一步证实; (6)中医中

■应用要点

强调抗肝纤维化治疗要立足于早用药、长程用药. 特别是对那些无抗病毒适应症或根本治疗无望的病毒性肝炎患者, 要在积极保肝治疗的同时, 早期长程使用防治肝纤维化药物.

■同行评价

本文论据充足,观点新颖,具有重要的临床和研究指导价值。

药:对肝纤维化的中医治疗多以活血化瘀为主,兼以益气补血、养血柔肝或滋补肝肾。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、柴胡、桃仁、当归、冬虫夏草、齐墩果酸等。各种中药复方制剂其临床效果已得到充分证实。中药抗肝纤维化作用靶点广泛,具有抑制炎症反应、减轻肝细胞变性坏死、减少细胞因子分泌、抑制HSC活化和胶原分泌的作用。有些制剂还具有增加胶原酶活性、促进胶原降解的作用^[19-20],临床应用已取得初步效果。

由于对肝纤维化的认识有限,目前临床防治肝纤维化的工作尚未普及,真正用于临床的抗肝纤维化药物仍以中药经典方剂为多,但长期使用的效果已初露端倪。当务之急是提高防治肝纤维化的认识并组织以循证医学为基础的防治肝纤维化大规模临床试验,以期指导临床。

5 参考文献

- 慢性乙型肝炎防治指南. 中华医学会分会, 中华医学会感染病分会. 中华传染病杂志 2005; 23: 421-431
- 赵洪涛, 冯凯, 任万华, 吕晓霞. HBV慢性无症状携带者临床、肝活检、血清标志物的三年随访动态观察. 中华消化病杂志 1994; 14: 80-82
- Desenclos JC. Epidemiology of hepatitis C. *Rev Prat* 2000; 50: 1066-1070
- 戴志澄, 祁国明. 中国病毒性肝炎: 血清流行病学调查 (上卷). 北京: 科学技术文献出版社, 1997: 60-71
- Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000; 31: 777-782
- Parsons CJ, Takashima M, Rippe RA. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 Suppl 1: S79-S84
- Pinzani M, Marra F. Cytokine receptors and signaling in hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 397-416
- Roderfeld M, Hemmann S, Roeb E. Mechanisms of fibrinolysis in chronic liver injury (with special emphasis on MMPs and TIMPs). *Z Gastroenterol* 2007; 45: 25-33
- Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7413-7420
- Tsukada S, Parsons CJ, Rippe RA. Mechanisms of liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 33-60
- Wilson EM, Gunasinghe HR, Coker ML, Sprunger P, Lee-Jackson D, Bozkurt B, Deswal A, Mann DL, Spinale FG. Plasma matrix metalloproteinase and inhibitor profiles in patients with heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 390-398
- Bai K, Guo CJ. The plasma levels of urokinase plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 and the protein expressions of alpha-SMA and MMP-1 and TIMP-1 in patients with different grades of liver fibrosis. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2006; 14: 459-461
- 叶维法, 钟振义. 当代肝脏疾病治疗学. 第1版. 四川: 四川科学技术出版社, 2000: 319-331
- 张盈涛, 裴新明, 李欣, 厉英超, 和水祥. 螺内酯在预防大鼠肝纤维化形成中的作用. 西安交通大学学报(医学版) 2002; 23: 575-578
- 裴新明, 常英, 贾皓, 张盈涛, 厉英超. 干扰素 α 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
- 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
- 裴新明, 张盈涛, 贾皓, 常英, 厉英超. 螺内酯防治实验性大鼠肝纤维化作用研究. 临床肝胆病杂志 2003; 19: 315-316
- 张盈涛, 裴新明, 李欣, 李恒力. 螺内酯对肝纤维化大鼠 I / III 型胶原蛋白表达的影响. 世界华人消化杂志 2001; 9: 1120-1123
- 王宝恩, 王惠吉, 朱家璇, 刘尔瑜. 复方丹参不同剂型治疗肝纤维化的实验研究与临床观察. 胃肠病学和肝病杂志 1993; 1: 69-72
- 王宝恩. 肝脏病学新进展-基础与临床. 第1版. 北京: 北京出版社, 1996: 147-162

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志网络版的发表前链接

本刊讯 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程. (常务副总编辑: 张海宁 2008-06-18)