

肝纤维化 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/301/2021_2022__E8_82_9D_E7_BA_A4_E7_BB_B4_E5_c22_301954.htm 名称肝纤维化所属科室消化内科病因肝纤维化是肝细胞对各种损伤产生的种常见反应，包括对各种化学品和药物的反应（如乙醇、氨甲蝶呤、砷化物异烟肼、羟苯吡啶、甲基多巴、聚氯乙烯和二氧化钍）。与肝纤维化有关的因素包括肝内外源性及内源性物质的沉积，如在髓细胞化生，Gaucher氏病、某些糖原累积病、Wilson氏病和铁过度负荷综合征病例。肝脏的各种感染（如病毒、细菌、螺旋体及寄生虫感染）与慢性胆流阻塞从各种肝循环紊乱一样均可引起肝纤维化。病理肝内纤维组织的主动增生往往因炎症所致，其增生可发生在肝细胞，增生的胆小管或巨噬细胞四周和门脉系统。许多细胞似乎都能合成胶原，但在肝脏人们的爱好则集中在成肌纤维细胞、脂细胞（或称Ito细胞）上，这些细胞位于肝窦周的隐窝内、而且可能是未活化的成纤维细胞。胶原可以合成也可被清除、排除有关致病因素后肝纤维化可以恢复。纤维化对肝结构及功能的影响取决于其发生的部位。细胞周的纤维化导致肝细胞萎缩。肝终末微静脉周的纤维化则引起肝静脉回流受阻，门静脉四周纤维化导致门脉灌流受阻并发生门脉高压，而胆管周的纤维化引起胆汁淤滞。广泛的纤维化可严重妨碍肝循环的纤维组织间隔形成。一种先天性肝囊性病变的变异型先天性肝纤维化的特征是：门静脉和门脉周的成熟结缔组织过多，门静脉血流受影响，因此出现门脉高压，但肝细胞功能正常，且无肝硬化。检查一、血清透明质酸（HA）主要由肝内皮细胞摄取分解，少量小分子亦由肾小球滤过。当肝，肾功能

受损时，血清HA升高，且随病变加剧而呈升高趋势。血清HA检测能较好地反映肝纤维化的发展与转归。二、层粘连蛋白（LN）也称为板层素。属结构性糖蛋白，存在于基底膜的透明层中。与肝纤维化形成有重要关系，是门脉高压发生的主要基础。血清LN水平常与Ⅰ型胶原、透明质酸等相平行，在肝纤维尤其门脉高压诊断方面有重要价值。三、Ⅲ型前胶原（pc）是Ⅲ型前胶原前体，血清PC含量与肝纤维化病变程度密切相关，反映出肝纤维合成情况。四、Ⅳ型胶原（.C），血清.C被认为能很好地反映胶原的合成，与纤维化程度正相关。常见的附加检测：脯肽酶（PLD）是胶原蛋白降解的要害酶，与肝内胶原纤维增生活跃程度一致，是反映肝纤维进展的良好指标。单胺氧化酶(MAO)是参与胶原合成代谢的酶，血清中MAO活性升高是反映肝纤维化形成的灵敏指标。

辅助检查一、临床及影像学诊断任何慢性肝病尤其是慢性病毒性肝炎患者都有发生肝纤维化和肝硬化的可能性，因此对每一个此类患者都要仔细询问病史和进行全面的体格检查，以及早发现早期肝硬化的诊断线索。现代影像学手段如B型超声、CT、磁共振成像（MRI）等可以发现肝包膜增厚、肝表面轮廓不规则或呈结节状、肝实质的回声不均匀增强或CT值增高、各叶比例改变、脾脏厚度增加及门静脉和脾静脉直径增宽等。采色多普勒超声检查或放射性核素扫描可以测定肝脏动脉和门脉的血流量及功能性门体分流情况。

二、组织病理学检查到目前为止，经肝穿刺或经腹腔镜肝活检，进行组织病理学检查仍是诊断肝纤维化和肝硬化的金标准，1994年国际慢性肝炎新的分级、分期标准建议将肝脏纤维增生作为病情分期的依据，与分级（主要是炎症、坏死

的程度) 分别评分。国内也提出了相应的分级、分期建议。常规HE染色和各种细胞外基质的组织化学、免疫组织化学甚至分子原位杂交技术使我们从肝组织标本中得到更多有关肝脏纤维化方面的信息; 计算机图像分析等各种技术更能提供定量的资料以便于观察抗纤维化治疗的效果。但是肝活检技术也有其局限性, 因为慢性肝炎等病变虽然是弥漫性的, 但很难保证一次取材能反映整个肝脏的全貌, 尤其是肝纤维化和肝硬化时细针负压肝穿刺难以获得足够的标本给诊断带来一定的困难。为了药物评价, 应做到动态系列进行肝活检组织病理学检查。

诊断一、临床和影像学诊断 肝纤维化的诊断首先要从临床病史入手, 全面分析其致病因素, 发病过程及主要症状、体征, 应注重有无面部及胸前毛细血管扩张和蜘蛛痣。B超显示肝脏表面不规则或呈波状, 边缘变钝, 实质回声增强而不均匀, 脾门静脉和门静脉主干、左支矢状部内径增宽, 多普勒检查显示门静脉主干、脾门脾静脉血流速度减慢, 血流量增加。由肝肝表面、肝脏边缘、实质回声、肝静脉、脾脏面积5项参数综合而成的超声总积分与纤维化分期的相关系数为0.822.经ROC分析,超声总积分大于10分, 诊断肝硬化的灵敏度为86.1%,特异度为95.5%.肝脏CT图象的形态学观察诊断肝硬化患者的特异度为100%,灵敏度为48.5%.在变换电压(KV100和KV140)时,肝硬化患者CT值的改变明显低于正常组及非肝硬化组。但是肝纤维化早期往往无明显的临床和影像学表现, 因此, 早期肝纤维化的诊断有赖于肝穿刺病理组织学检查和血清学检查。

二、肝纤维化血清学指标 目前, 穿刺肝组织学检查仍作为临床诊断的金标准, 但因其实施的范围有限, 具有创伤性, 轻易引起副作用, 故非创伤性

的联合使用的肝纤维化指标谱仍具有极其重要的价值。ECM由四部分组成：主要包括：（1）胶原蛋白类：间质胶原（包括Ⅰ、Ⅲ型）；基膜胶原（Ⅳ型）；细胞外周胶原（V型）。肝内已肯定有Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ、V型胶原。（2）非胶原糖蛋白：以纤维连接蛋白（FN）和层粘蛋白（LN）为主。（3）蛋白多糖：如硫酸皮肤素、硫酸肝素和透明质酸（HA）等。（4）弹性蛋白。其中胶原是构成ECM的重要蛋白质。HA、PC、LN、C主要由肝星状细胞产生，HA、PC是肝窦内皮细胞通过膜受体摄取和降解的。在肝纤维化时，肝窦内皮细胞表型发生改变，血清HA、PC有不同程度升高；而LN、C在Disse间隙沉积增加，形成基底膜。早期损伤为Ⅰ、Ⅲ型胶原和纤维连接蛋白（FN）聚集在Disse腔，慢性肝损伤时Ⅰ、Ⅲ型胶原蛋白、粗纤维调节蛋白、层粘蛋白（LN）大量沉积，HA明显增高。所以肝纤维化早期表现Ⅰ型胶原沉积过多，晚期为Ⅲ型胶原、HA增多。Ⅰ型前胶原肽P₁P₂是Ⅰ型前胶原经氨基端肽酶作用脱下的多肽，P₁P₂由PC裂解入血，血清P₁P₂水平的增加反映PC合成旺盛。（1）Ⅰ型前胶原肽（P₁P₂）目前认为肝脏的5种胶原，以Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ型为主，而在肝纤维化早期主要为Ⅰ型前胶原合成增多。反映Ⅰ型胶原合成的血清学指标主要为P₁P₂、PC。PC是Ⅰ型胶原前体，由细胞合成后分泌到细胞外，经酶切下两端的非球形部分即为前胶原肽（P₁P₂）。P₁P₂是反映早期肝纤维化程度和活动性的良好指标，可弥补肝活检不能动态观察肝纤维化过程和局部取样误差等不足。梅长林et al等用放免法（RIA）测定P₁P₂，发现血清P₁P₂值与门脉区成纤维细胞数显著相关。殷蔚蕙et al对67例肝病患者作了肝组织

学检查，血清P_{1P}值与肝纤维化程度正相关。P_{1P}还对肝病的预后有一定的价值。Weigand et al长期随访慢性肝病患者，发现血清P_{1P}升高的患者临床病情趋向恶化，并向肝硬变发展。但是肝脏炎症坏死时，血清P_{1P}也显著升高，可能与原有的前胶原降解有关。PC₁是完整的I型前胶原分子，分子量大于P_{1P}，肝脏炎症、坏死对其影响较小。所以血清PC₁检测对肝纤维化的诊断可能优于P_{1P}。（2）II型前胶原(PC₂) PC₂是完整的II型前胶原分子。血清PC₂诊断肝纤维化与其有相似的临床意义。李伟道et al建立了RIA法测定PC₂，并对1199例慢性肝病患者进行了检测，37例进行了肝活检，肝纤维化与PC₂正相关。肝脏炎症坏死时，虽无纤维化增生，合成未增加，但降解增加，血清P_{1P}亦可增加，而直接测大分子的PC₂可以排除此干扰。（3）III型胶原(COL₃) C₃是基底膜的主要成分，正常情况下C₃分布在血管、胆管的基底膜。当肝纤维化时，基底膜遭到破坏或改变，肝窦内C₃明显增加，形成基底膜结构，进一步导致肝窦毛细血管化，从而加重肝损伤和肝细胞功能障碍，血清C₃水平上升。C₃在纤维化的早期增加最明显，并随着肝纤维化的加重，血清中的含量逐渐增加。酒精性肝炎和重症肝炎时血清C₃也显著升高。药物治疗后，血清C₃明显减少，与肝组织学改变一致，因此，作为一个判定预后的指标倍受重视。但是，在全身结缔组织病、肾纤维化、甲亢时也增高，应注重鉴别。（4）层连蛋白(LN) LN是一种糖蛋白，主要存在于基底膜的透明层。肝纤维化时，LN降解增加，肝窦毛细血管化，血清LN增加。LN与肝纤维化非凡是与门脉高压正相关。可作为一项判定肝纤维化的指标。ca#093.检测了四氯化碳

肝纤维化大鼠血浆中PLD的活性，研究证实肝是血浆中PLD的来源。而且PLD在肝纤维化中升高，在肝硬化中降低，可以作为大鼠肝纤维化的指标。胡大荣 et al同时研究了PLD在肝纤维化大鼠和慢性肝病患者中的诊断意义，研究结果表明PLD主要反映肝纤维化的进展，并不反映肝纤维化量的多少，而PLD与HA，PCIII共同组成肝纤维化谱能更准确反映肝纤维化的进展。（9）一般生化指标 肝功能测定是最基本的肝损伤诊断方法，其中包括丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、白球比(A/G)、总胆红素等。此外，近几年对凝血酶指数的研究也比较多，凝血酶受体存在于肝星状细胞表面，前者可能刺激后者的增生，而且不受组织性酒精性肝炎积分的影响。作为肝纤维化的间接标志物，与透明质酸(Hyaluronate，HA)相比，凝血酶指数具有以下优点：简单易得，花费低。AST/ALT及血小板计数的检测也可对丙型肝炎患者的肝纤维化进行分期。血清学指标对肝纤维化的诊断、病情的变化、评估预后及指导治疗均有非常重要的价值。王宝恩等研究表明能区分S3（硬变前）与S4（早期肝硬变）的只有HA和COL。因此只有联合检测，综合分析，密切结合临床和病理，才能对肝纤维化作出正确的诊断。

三、综合评价与分期

（1）根据病史，急性肝炎迁延不愈超过1年，就进入慢性化阶段。有炎症才可能有肝纤维化，因此可把发病后一年作为抗肝纤维化的起始时间点，尽管这很不精确。此时患者肝纤维化程度可以很轻，也可能纤维化病理改变还不明显。如是前者，肝纤维化逆转的可能性很大；如是后者，则可以预防肝纤维化。假如是小三阳而乙肝病毒DNA阴性，肝功能正常，很多医生认为不需要治疗，但是

，通过肝穿刺活组织检查发现，90%的患者肝脏有慢性炎症活动，而且有肝纤维化的倾向，部分患者甚至已经出现早期的肝硬化，因而这部分患者应该考虑进行抗纤维化治疗。40岁以上、病程达到10年的小三阳患者大多存在着不同程度的肝纤维化。（2）由肝实质回声、肝表面、肝脏边缘、肝静脉、脾脏面积5项参数综合而成的超声总积分与纤维化分期的相关系数为0.822.经ROC分析,超声总积分大于10分,对精确区分S1~S3期的患者尚有困难,但对诊断早期肝硬化有较高的灵敏度和特异度（分别为86.1%, 95.5%）。B超假如见到肝包膜不（欠）光滑、粗糙、肝内网格状、血管走向不清等描述，可以认定已经纤维化了，但程度可能已经较严重。鉴别诊断许多疾病可发生肝纤维化，但肝纤维化很少是这些疾病的主要特征。诊断肝纤维化有赖于肝组织学检查，而且苯胺蓝或三色染色尤为有用，网硬蛋白银浸染色可用于区别主动性和被动性肝纤维化。治疗抗纤维化的治疗旨在减轻纤维化的程度、延缓其发展，乃至逆转其病理进程。为此抗纤维化的治疗应包括：针对致病因子，治疗原发病。如抗肝炎病毒，治疗血吸虫病，防治酒精中毒等；对抗肝纤维化发生发展的治疗；如已发展至肝硬化，则需对其合并症进行防治；对症及恢复肝功能的治疗。肝纤维化是多种病因发展为肝硬化的共同病理基础，近年来，随着对肝纤维化机制的深入了解，非凡是ECM的合成与降解的分子生物学的深入了解，许多研究工作设想在ECM代谢，尤其胶原合成与降解各环节上采取治疗措施，现将其中主要的分述于下。一、抑制胶原合成1.干扰素 -干扰素能抑制贮脂细胞的激活、增殖、降低 -Actin， 、 型胶原及纤维连结蛋白的mRNA稳态水平，

国外有临床报道小剂量应用副作用稍微，治疗肝纤维化可能有效。-干扰素有抗病毒作用，且能使慢性丙肝患者组织中Ⅲ型胶原mRNA及TGF- β mRNA降低，肝纤维化减轻，但在另一方面，-干扰素又能启动巨噬细胞生成IL-1、TNF- α ，后两者能刺激贮脂细胞的DNA合成与增殖。它可能不利于肝纤维化。这两方面作用的净效应如何，尚需进一步观察。

2. 肾上腺皮质激素实验上见到，它在细胞培养及整体动物中抑制Ⅲ型胶原mRNA的表达，使肝细胞及成纤维细胞内Ⅲ型胶原mRNA水平降低，从而抑制胶原的合成。但因长期应用全身副作用较多，很少用于抗肝纤维化治疗。治疗自身免疫性慢性肝炎，虽可致临床缓解，但并不能阻止纤维化的形成。

3. 前列腺素类似物前列腺素有广泛的生物活性。已知在胆碱缺乏性大鼠，16, 16-Dimethyl 1 Prostaglandin E₂(DEMG)能减少纤维化及脂肪沉积，机制可能是抑制肝内Ⅲ型胶原mRNA的表达。又有工作说明它可增加细胞内cAMP从而增加细胞内降解。同时能增加肝血流、改变膜流动性，改变血中胰岛素及胰高血糖素的水平。抑制巨噬细胞释放炎症因子。但目前尚未用于人的肝纤维化。

4. 类视黄醇类物质 (Retinoids) 此类药物反式维甲酸 (Trans-retinoic Acid) 和顺式维甲酸 (B-cis-retinoic Acid)，减少Ⅲ型胶原及其mRNA的合成，减少单核细胞分泌胶原酶，但因它又是Ito细胞内含物，故有增加Ⅲ型或Ⅳ型胶原的可能，不见得宜于治疗肝纤维化。

5. 前胶原已知前胶原两端*** (非球形伸展部) 可由非凡的***酶所切断，切下来的***，如氨基端*** (即P₁P₂) 可反馈地抑制前胶原合成。在正式应用之前，尚需进行详尽的分子生物学研究，目前无有关用它治疗的报道。

二、作用于

前胶原mRNA转译后的环节

- 1.秋水仙碱 (Colchicine) 此药曾在国内外试用于临床。实验研究提示：秋水仙碱是抗微管药物，抑制微管蛋白聚合，从而干扰细胞的胶原分泌。它还能刺激胶原酶的活性，增强降解，又能作用于巨噬细胞，抑制单核细胞因子，抑制生长因子的释放，减少白细胞介素的分泌。Kershenobich和Rojkind等对秋水仙碱治疗肝硬化做了多年的观察。他们采取了随机、双盲、安慰剂对照的方法。在14年中随访观察了100例肝硬化患者（54例为酒精性，41例为肝炎性，14例为其他原因所致）。观察结果表明，中位存活时间治疗组为11年，安慰剂组为3.5年（ $P=0.0006$ ）。治疗组30例，曾作连续肝活检，其中9例有组织学的好转，而安慰剂组14例做了连续肝活检，无1例好转（ $P=0.002$ ），此一研究提示秋水仙碱对延长存活率有一定作用。但其他一些临床研究不能证实这一结果，如曾有人（1987，1988）用秋水仙碱治疗原发性胆汁性逐步形成硬化，见其未能阻止肝纤维化的进展。Wang Y.C.（1994）曾用双盲随机对照的方法治疗乙型肝炎肝硬化100例，与对照组相比较，无论肝组织学改变、血清纤维化指标、病情发展以及病死率等方面，秋水仙碱组均未见疗效。看来本品在抗纤维化治疗上希望不大。
- 2.脯氨酸-4-羟化酶抑制物实验证实它能抑制脯氨酸的羟化，减少羟脯氨酸的形成，因而减少前胶原三股螺旋 $\alpha_1(\text{I})$ 链的稳定性。曾有两个吡啶化合物，Pyridine 2,4-dicarboxylate（2,4-PDCA）和Pyridine 2,5-dicarboxylate，于动物实验有抗肝纤维化的效果，但因副作用已中止临床试验。
- 3.金属离子络合剂双吡啶（ $\alpha_1(\text{I})$ -dipyridyl）能络合铁离子而抑制脯氨酸羟化酶的活性，使新合成的胶原 $\alpha_1(\text{I})$ 链因

羟化受抑不能形成三股螺旋而在细胞内被释放；最近又发现它能降低Ⅰ型胶原mRNA的稳定性从而使胶原合成减少。其抗纤维化作用尚待进一步研究证实。D-青化酶胺是铜离子络合剂，而铜离子是赖氨酰氧化酶的重要辅助因子，故本药能抑制该酶的活性，使新分泌出来的胶原不能相互交联；它对肝豆状核变性有较好的疗效，但对其他原因所致的人类及动物肝纤维化无明显疗效，且长期应用副作用较大。

4.脯氨酸类似物（Proline Analogs）此类化合物有吡丁啉（Azetidine Carboxylic acid），顺-4-羟基脯氨酸等，它可取代脯氨酸而结合到前胶原中，形成非螺旋胶原。这种胶原易为蛋白酶水解，以致细胞外基质的形成减少。目前仅在大鼠体内作过实验见到减少胶原的效果。其毒性较大，也尚未试用于人。

5.前胶原向胶原转化的抑制物其基本作用为阻止切断前胶原分子两端的***，以致不能形成胶原分子，且使胶原稳定性受损，首先试用的是精氨酸及其类似物（Convanine），尚未用于动物实验及人体治疗。

6.山黧豆素（Lathyrogen）其中含β-氨基丙腈及氨基乙腈，能抑制赖氨酰氧化酶的活性，阻止胶原纤维的架桥连结，对肝纤维化目前仅限于实验研究，尚未用于人的肝纤维化。

三、促进胶原降解的治疗目前对促进胶原酶活性药物的研究仅处于起步阶段。但本类药物的临床意义重大，因为促进过度沉积之胶原的降解就有可能逆转已经形成的肝纤维化。Lieber C.S等报道不饱和卵磷脂（PUL）能减轻狒狒的酒精性肝硬化，进一步经体外细胞培养研究发现它对Ⅰ型前胶原mRNA的表达无影响，但能使贮脂细胞的胶原酶活性升高一倍。这提示促进降解活性可能是PUL治疗狒狒酒精性肝纤维化的作用机制。目前正在进行多中心的临床实验

。四、基因治疗Wu CH等报道，用反义寡核苷酸（ASO）DNA，以乏涎粘蛋白多赖氨酸（AsORPL）为载体，导向作用于3-T-AsGR细胞，见到ASOE及ASOC能分别抑制Ⅰ型前胶原mRNA的73%及67%。这一工作为基因治疗抗肝纤维体开阔了前景。从上述看来，尽管在胶原代谢各项环节均有治疗的实验性研究，但确立一个有效而副作用少的治疗药物尚须长期努力。100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 www.100test.com