

lates the function of breast cancer stem cells[J]. *Oncogene*, 2014, 33(10):1316-1324.

[25] Shah P, Sabnis G. Histone deacetylase inhibitor entinostat reverses epithelial to mesenchymal transition of breast cancer cells by reversing the repression of E-cadherin[J].

Breast Cancer Res Treat, 2014, 143(1):99-111.

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.33.039

[26] Chui MH. Insights into cancer metastasis from a clinicopathologic perspective: epithelial-mesenchymal transition is not a necessary step[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(7):1487-1495.

(收稿日期:2016-04-22 修回日期:2016-06-10)

肝纤维化临床治疗的研究进展

王 波 综述, 邓存良[△] 审校

(西南医科大学附属医院感染科, 四川泸州 646000)

[关键词] 肝纤维化; 干细胞; 综述

[中图分类号] R657.3+1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)33-4725-03

肝纤维化是机体对各种病因引起慢性肝脏损伤后的一种自我修复反应,是由大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白在肝脏内弥漫性沉积所致,是各种慢性肝脏疾病发展到肝硬化的早期阶段。随着研究技术的不断提高,近年来在肝脏疾病基础与临床研究领域获得了大量新成果,而肝纤维化发病机制、诊断、治疗仍然是目前的研究热点。传统观念认为肝纤维化是不可逆的,而目前研究发现,肝硬化早期也有“逆转”的可能,一旦发展到严重肝硬化及终末期肝病则是不可逆的^[1]。如能有效终止肝纤维化发展或逆转其病理过程,对于预防肝硬化及相关终末期肝脏疾病的发生,改善预后,提高患者生活质量有着重要的意义。本文旨在对近年来针对肝纤维化治疗方面的研究现状进行综述,报道如下。

1 病因治疗

引起肝纤维化的病因有很多,在我国以病毒性肝炎为主,且以乙型肝炎病毒(HBV)及丙型肝炎病毒(HCV)感染是其最重要的病因。因此抗病毒治疗是治疗肝纤维化最为重要的一环,目前用于抗病毒的药物主要分为两大类:聚乙二醇干扰素(IFN 或 Peg IFN)和核苷类似物/核苷酸类似物(nucleoside/nucleotide analogues, NAs),后者包括拉米夫定、阿德福韦酯、替比夫定、恩替卡韦、替诺福韦酯^[2]。

研究发现,长期使用拉米夫定能够提高乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)及乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)转阴率,持续维持 HBV-DNA 低水平,延缓 HBV 相关重度肝纤维化患者的疾病进展,对部分肝纤维化患者甚至可以完全逆转^[3]。Marcellin 等^[4]在一项为期 5 年使用核苷酸类似物替诺福韦酯或阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎 3 期临床试验随访研究中发现,有 348 例患者在基线时和 5 年后分别进行了肝脏活组织病理检查,其中约有 87%(304/348)的患者获得了组织学改善(基线时 Knodell 炎症坏死计分减少大于或等于 2 分或 Knodell 纤维化计分无恶化),约有 51%(176/348)的患者肝纤维化得到逆转(5 年后 Ishak 肝纤维化计分下降大于或等于 1 分)。在基线时出现桥接纤维化或肝硬化患者比例为 38%,经治疗后其比例分别在第 1 年和第 5 年下降到 28%、12%。有 71 例在基线时为肝硬化的患者经治疗 5 年后不再具有肝硬化组织学特征。

研究表明口服高耐药基因屏障的抗病毒药物长期治疗可以使近 100% 的乙型肝炎患者维持病毒抑制状态。同时,有效的抗病毒治疗能够明显改善肝硬化程度,逆转肝纤维化^[4]。最近研究发现,聚乙二醇干扰素 α -2b 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎患者约有 65%(43/67)完全应答,随着肝脏炎症的改善,病毒 RNA 载量、肝纤维化指标水平明显下降,这提示干扰素联合利巴韦林能够有效抑制 HCV-RNA 复制,调节机体免疫功能,调节肝脏炎症反应,改善肝功能,减少肝纤维化^[5]。

长期有效的抗病毒治疗可以降低患者体内的病毒载量,伴随着病毒减少可以明显延缓肝纤维化及肝硬化的进展,降低肝硬化失代偿及肝癌的发生,减少肝硬化严重并发症的发生和降低病死率。

2 抗炎及免疫调节治疗

肝脏慢性持续性炎症反应在肝纤维化发生、发展中起着重要作用,其与肝细胞坏死与凋亡关系密切。肝细胞受损后所形成的凋亡小体能够激活肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)和枯否细胞,这些细胞被激活后可以分泌大量细胞因子包括趋化因子、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、血小板衍生生长因子(PDGF)、内皮生长因子(VEGF)等反过来可以促进肝脏炎症反应。TGF- β 1、PDGF 等细胞因子可以诱导活化的 HSCs 转化为成肌纤维细胞,合成大量细胞外基质(ECM),表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA),合成、分泌金属蛋白酶抑制因子(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs),抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)降解,抑制 ECM 降解,加快肝纤维化形成;另外,活化的 HSCs 可促进炎症趋化因子释放,进一步加重肝脏炎症反应^[6]。

研究表明,慢性肝炎患者肝组织纤维化程度随肝组织炎症程度加重而加重,这提示肝脏炎症反应可能是导致肝纤维化最主要的原因^[7]。因此,控制肝脏炎症反应和调节异常免疫可能是缓解肝纤维化或逆转肝纤维化的关键。免疫抑制剂在抗肝纤维化方面有着重要意义,尤其在自身免疫性肝病中起着重要作用。临床研究表明,免疫抑制剂能够改善或者逆转自身免疫性因素所引起的肝纤维化^[8]。常用的免疫抑制剂包括环孢菌

素、硫唑嘌呤、环磷酰胺等,研究发现,其他免疫抑制剂如甲氨蝶呤、雷帕霉素等同样在不同程度上具有抗肝纤维化的作用,但疗效尚不明确,故未能在临床上得到广泛应用。研究发现,S-腺苷蛋氨酸是一种良好的肝细胞膜保护剂,主要在肝脏合成和利用,通过甲基化来增加细胞膜的流动性,参与胆盐代谢,合成谷胱甘肽,提高肝脏解毒作用,它还可以通过下调 I 型胶原 mRNA 的表达,抑制 HSCs 活化与增殖,减少 ECM 合成,延缓或阻断肝纤维化进展^[9]。

3 靶向治疗

肝纤维化是演变发展到肝硬化的一个重要阶段。正常情况下,肝脏组织 ECM 生成与降解是保持平衡的。ECM 过度沉积是肝纤维化的基础,而 HSCs 是形成肝纤维化最主要的效应细胞。多种细胞因子如 TGF- β 1、PDGF、成纤维细胞生长因子(FGF)等的参与下,ECM 大量合成,分泌 TIMPs,并抑制 MMPs 降解,最终使 ECM 沉积与降解失去平衡而导致肝纤维化甚至肝硬化。

TGF- β 1 是促进 HSCs 激活并促使其分泌 ECM 的关键细胞因子,由各种细胞通过自分泌或旁分泌方式参与肝纤维化过程。TGF- β 1 能够激发 HSCs 活化,促进 ECM 产生,抑制肝细胞增殖,调节肝细胞凋亡^[10]。有研究应用可溶性受体或者 siRNA 阻断 TGF- β 1 受体表达,进而有效缓解了肝纤维化的进展。动物实验研究证实,TGF- β 1 拮抗剂能够有效阻断肝纤维化进程,甚至可以使肝纤维化得到逆转^[11]。因此,TGF- β 及其通路可以作为抗肝纤维化的基因位点。但由于 TGF- β 1 及其通路尚未完全研究清楚,仍需进一步研究其导致肝纤维化的具体机制。除了阻断 TGF- β 抑制 HSCs 活化外,还可以促进 HSCs 凋亡,减少其转化形成肌纤维细胞,减少胶原合成。而 HSCs 凋亡抑制基因 bcl-2 与促进凋亡基因 bax 比例是调节 HSCs 凋亡的决定性因素。研究发现,干扰素 α -2a 能够通过调节 bcl-2、bax 基因表达,诱导活化肝星状细胞凋亡,从而阻断 CCl₄ 诱导的肝纤维化^[12]。肝纤维化除与 HSCs 增殖活化及其数量增加相关外,还与 HSCs 凋亡相对减少密切相关。故同样可以通过抑制 HSCs 活化或诱导 HSCs 凋亡来作为抗肝纤维化的新方法。肝纤维化本质是由 ECM 沉积与降解失去平衡所致。而 MMPs 及 TIMPs 与肝内 ECM 沉积和降解密切相关。研究发现可以通过调节二者基因表达作为抗肝纤维化新的基因治疗方法。

4 干细胞移植

肝移植一直被认为是治疗肝纤维化及肝硬化等终末期肝脏疾病最有效的治疗方法之一,但由于肝脏供体不足、手术复杂、免疫排斥、移植费用昂贵等原因使肝移植受到极大的限制。干细胞是一类具有自我复制能力的多潜能细胞,在一定条件下可以定向分化成肝样细胞,发育成熟的肝样细胞可以补充受损的肝细胞,改善肝功能。

大量研究发现,骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal cell, BMSC)可以通过调节多条细胞信号转导通路,抑制 HSCs 增殖及活化,抑制胶原蛋白合成和降解细胞外基质,减轻肝纤维化程度^[13]。目前 BMSC 移植主要应用于血液病及心血管疾病的治疗,并取得了良好的临床疗效。在自体 BMSC 移植治疗 HCV 相关肝纤维化患者中发现,经 BMSC 治疗 6 个月,患者肝功能指标包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬

氨酸氨基转移酶(AST)、胆红素水平较移植前得到明显改善,肝脏活组织病理检查中发现 CD34 和 α -SMA 表达明显减少,同时,ECM 也明显减少^[14]。BMSC 移植能够改善肝功能,降低肝纤维化血清学指标,改善纤维化。

研究表明,经自体骨髓间充质干细胞(ABMSCs)移植治疗 HBV 相关肝纤维化患者与使用恩替卡韦治疗组相比较,二者均能明显改善肝功能,且经 ABMSCs 移植组患者肝功能改善明显优于使用恩替卡韦治疗组。与对照组相比,移植治疗组患者血清调节 T 细胞(treg cell)明显升高,Th17 细胞显著减少,最终导致 Th17 细胞的比值下降。进一步研究发现,编码 Treg 相关转录因子的 mRNA 表达水平增高,而编码 Th17 相关转录因子的表达水平降低,因此,ABMSCs 移植可能通过调节 Treg/Th17 细胞平衡来改善 HBV 相关肝纤维化患者肝功能^[15]。另外在 BMSCs 移植治疗酒精性肝纤维化研究中发现,经过 BMSCs 移植后,患者肝脏组织学以及 Child-Pugh 评分明显得到改善,血清中 TGF- β 、I 型胶原蛋白以及 α -SMA 显著降低。结果提示经 BMSCs 移植治疗酒精性肝硬化后能够明显改善肝纤维化的程度^[16]。

干细胞移植在抗肝纤维化以及终末期肝病方面具有巨大的潜力,但目前临床上应用干细胞治疗肝脏疾病仍处于起步阶段,关于干细胞治疗肝脏疾病的机制尚未完全研究清楚,仍需进一步的临床实践和深入的基础研究。相信随着干细胞移植抗肝纤维化的不断深入探索,为肝纤维化及肝硬化等终末期肝病患者带来新的希望。

5 中药治疗

虽然目前有大量关于抗肝纤维化相关的临床研究报道,但仍然缺乏高效、无明显毒副作用的抗肝纤维化的西药。而中药在抗肝纤维化方面具有独特的优势。临床研究报道较多的包括丹参、三七、赤芍、当归、红花、冬虫夏草、桃仁、川芎、柴胡、鳖甲、汉防己甲素等单味中药具有抗纤维化作用。中药复方及其制剂包括水蛭桃仁汤、复方鳖甲软肝片/方、软肝冲剂、丹芍化纤胶囊、抗纤软肝颗粒、灵猫方等^[17]。目前经国家食品药品监督管理局(CFDA)批准的抗纤维化的中药产品有扶正化瘀胶囊、复方鳖甲软肝片、安洛化纤丸等。扶正化瘀胶囊(由丹参、虫草菌丝、桃仁、松花粉、绞股蓝、五味子组成)可改善肝硬化患者肝功能、调节异常免疫功及降低血清肝纤维化血清学指标水平等。

在一项多中心、随机、双盲对照临床研究中发现,HBV 相关肝纤维化患者服用扶正化瘀胶囊试验组和服用络舒肝胶囊对照组治疗 24 周后,试验组肝纤维化分期均值为 1.8,治疗后较治疗前肝纤维化程度显著下降。对照组与治疗前比较无明显改善。试验组活检肝组织肝纤维化分期的逆转率(降低 1 期以上)达 52%,对照组 23.3%,两组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。说明扶正化瘀胶囊有明显改善和逆转肝纤维化的作用,改善预后^[18]。

研究发现,聚乙二醇干扰素联合扶正化瘀胶囊治疗慢性丙型肝炎患者与单用干扰素治相比较,联合治疗组患者血清丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、清蛋白、总胆红素、甲胎蛋白和总胆汁酸差异有统计学意义,肝纤维化血清标志物显著下降。结果表明,扶正化瘀胶囊能抑制肝纤维化和减少肝细胞凋亡^[19]。扶正化瘀胶囊抗纤维化的机制包括抗脂质过氧化

损伤、保护肝细胞炎症坏死与凋亡、调节转化因子 $\beta 1$ /Smads 信号通路与抑制肝星状细胞活化、调节胞外基质代谢和抑制肝血管新生等^[20]。尽管中药在抗肝纤维化方面取得大量的研究成果,但大多数中药成分不确切和作用机制尚未明确,未能够在临床上得到广泛应用。

6 展 望

肝纤维化是慢性肝脏疾病常见的病理变化,是各种慢性肝病发生发展的共同病理基础,一旦发展到肝硬化,其病死率极高,严重威胁到患者的生命安全。对于肝纤维患者应该提倡早预防、早发现、早治疗,防止其发展到肝硬化,避免肝硬化失代偿并发症的发生。肝纤维化病理生理机制极为复杂,目前仍未完全研究清楚,相信随着诊疗技术的不断发展,新药物研发以及治疗方法不断地完善会给肝纤维化患者带来更多、更好的治疗选择,为肝纤维化以及肝硬化等终末期患者带来新的福祉。

参考文献

- [1] Ismail MH, Pinzani M. Reversal of hepatic fibrosis: pathophysiological basis of antifibrotic therapies [J]. *Hepat Med*, 2011, 3(3): 69-80.
- [2] Santantonio TA, Fasano M. Chronic hepatitis B: Advances in treatment [J]. *World J Hepatol*, 2014, 6(5): 284-292.
- [3] 许蓓, 徐国光, 郭清, 等. 拉米夫定对慢性乙型肝炎伴重度肝纤维化患者的长期应用疗效: NUCB 4006 十年随访研究 [J]. *中华传染病杂志*, 2010, 28(11): 656-661.
- [4] Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study [J]. *Lancet*, 2013, 381(9865): 468-475.
- [5] 方玉才, 王秋英, 潘统桢. 67 例慢性丙型肝炎治疗过程及随访中血清 ALT, 病毒载量及肝纤维化指标的变化 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2014, 28(6): 461-463.
- [6] Czaja AJ. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(10): 2515-2532.
- [7] 李楚天, 何青莲, 罗碧怡, 等. 慢性肝炎患者肝脏炎症程度与肝纤维化的关系 [J]. *广东医学*, 2014(17): 2713-2714.
- [8] Valera JM, Smok G, Márquez S, et al. Histological regression of liver fibrosis with immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis [J]. *Gastroenterología Y Hepatología*, 2011, 34(1): 10-15.
- [9] Mato JM, Martínez-Chantar ML, Lu SC. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease [J]. *Ann Hepatol*, 2013, 12(2): 183-189.
- [10] 谭淑萍, 吴晓东. 肝纤维化与 TGF- β 和以其为靶位点的治疗策略 [J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(32): 3126-3130.
- [11] Ling H, Roux E, Hempel D, et al. Transforming growth factor β neutralization ameliorates pre-existing hepatic fibrosis and reduces cholangiocarcinoma in thioacetamide-treated rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54499.
- [12] 刘翠芸, 张伟, 刘佩佩, 等. 干扰素 $\alpha 2a$ 与肝纤维化大鼠肝星状细胞的凋亡 [J]. *中国组织工程研究*, 2013, 3(12): 1987-1992.
- [13] Eom YW, Shim KY, Baik SK. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis [J]. *Korean J Intern Med*, 2015, 30(5): 580-589.
- [14] Lukashyk SP, Tsykunov VM, Isaykina YI, et al. Mesenchymal bone marrow-derived stem cells transplantation in patients with HCV related liver cirrhosis [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2014, 2(4): 217-221.
- [15] Xu L, Gong Y, Wang B, et al. Randomized trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for hepatitis B virus cirrhosis: regulation of Treg/Th17 cells [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(8): 1620-1628.
- [16] Jang YO, Kim YJ, Baik SK, et al. Histological improvement following administration of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: a pilot study [J]. *Liver Intern*, 2014, 34(1): 33-41.
- [17] 吴玮芳, 毛泽玲, 黄枚. 中药治疗肝纤维化的研究进展 [J]. *中国医药*, 2014, 9(7): 1086-1088.
- [18] 刘平, 胡义扬, 刘成, 等. 扶正化瘀胶囊干预慢性乙型肝炎肝纤维化作用的多中心临床研究 [J]. *中西医结合学报*, 2003, 7(2): 89-98.
- [19] Zhang B, Hu M, Huang L, et al. Effect of fuzheng huayu capsule combined with pegasys on genotype 1 hepatitis C fibrosis and cell apoptosis [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(4): 1123-1126.
- [20] Liu C, Hu Y, Xu L, et al. Effect of fuzheng huayu formula and its actions against liver fibrosis [J]. *Chin Med*, 2009, 4(1): 12.

(收稿日期: 2016-04-24 修回日期: 2016-07-12)

《重庆医学》开通微信公众平台

《重庆医学》已开通微信公众平台(微信号: ChongqingMedicine),《重庆医学》将以微信平台渠道向广大读作者发送终审会动态报道、各期杂志目录、主编推荐文章、学术会议、《重庆医学》最新资讯等消息。欢迎广大读作者免费订阅。读作者可以点击手机微信右上角的“+”,在“添加朋友”中输入微信号“Chongqing Medicine”,或在“添加朋友”中的“查找公众号”一栏输入“重庆医学”,添加关注。