

肝纤维化发生机制的研究进展

Progress in the Researches of Pathogenetic Mechanism in Liver Fibrosis

程明亮 陆 彤 梁跃东
(贵阳医学院附属医院 贵阳 550004)

病毒性肝炎是一种常见病、多发病, 分布于世界各地, 由于难以根治和危害面广, 而与癌症、艾滋病并称“世纪三大顽症”。我国是病毒性肝炎高发区, 仅乙型肝炎病毒携带者就达 1.3 亿, 其中约有 3 000 万以上的慢性肝炎患者。这些患者如不能得到有效治疗, 就有可能发生肝纤维化, 进而肝硬化。在欧美国家除病毒性肝炎外, 尚有大量因长期饮酒而致酒精性肝炎, 进而肝纤维化、肝硬化者。这个由“肝炎→肝纤维化→肝硬化”组成的“三步曲”是各种慢性肝病导致严重后果的共同途径。

由于肝硬化是肝脏实质性病变, 普遍认为较难逆转, 因而在治疗上除对症外, 缺乏其他有效措施。而对于病毒性肝炎的治疗, 目前虽有少数药物具有一定疗效, 但治愈率不理想, 且费用昂贵。因此国内外学者不约而同把目光转向“三步曲”的中间环节——肝纤维化。

近年来, 随着医学分子生物学技术的应用, 人们对其发生机制进行了深入广泛的讨论, 并有了不少新知识, 逐渐改变了传统肝纤维化不可逆转的观点, 明确提出了肝纤维化完全有可能逆转的论点。可以这样说, 肝纤维化的研究已成了世界医学攻关中的一个热点课题。目前, 对其发生机制的研究有以下三个最活跃的领域。

一、肝纤维化发生的细胞学基础

肝脏由实质细胞(肝细胞)和非实质细胞或间质细胞组成, 后者包括肝窦周存在的窦内皮细胞(Sinusoids Endothelial Cell, SEC)、枯否细胞(Kupffer Cell, KC)、贮脂细胞(Fat-storing Cell, FSC)和 pit 细胞。尽管在作用大小和先后次序上人们的认识还存在分歧, 但对非实质细胞和肝细胞均与肝纤维化的形成有关联这一点已趋于共识。

1. 贮脂细胞 贮脂细胞有多种名称, 如 Lipocyte Ito Cell, Perisinusoidal Cell, Perisinusoidal Steuete Cell, Paraeinusoidal Cell 和 Vitamin A-Storing Cell。该细胞位于窦周 Disse 间隙

内, 形态不规则, 胞体呈卵圆形。在正常的肝脏中, 与肝细胞的数量之比为 1:20, 其总体积占肝体积的 1.4%。贮脂细胞在肝小叶周围带中较多, 中央带则较少, 主要贮存和代谢维生素 A, 合成与分泌少量的细胞外基质(extracellular Matrik, ECM), 并有一定的产生胶原酶的能力。在肝损伤时, 贮脂细胞能合成除 V 型胶原外的几乎所有的 ECM 细胞外的基质成分。目前认为, 肝细胞坏死的刺激能激活贮脂细胞并使之增殖。在急性肝损伤时, 贮脂细胞增殖后表型发生改变, 转为移行细胞(transitional Cells), 合成基质蛋白以利组织修复。然后, 当刺激解除时, 细胞表型回复, 且可能由于细胞凋亡作用, 细胞数量也恢复正常。在慢性肝损伤时, 贮脂细胞持续增殖, 细胞数量大增, 显著的表型变化使之转变成肌纤维母细胞(Myofibroblasts), 后者为产生 ECM 的主要细胞, 对肝纤维化的形成起主要作用。

2. 枯否细胞 枯否细胞是肝脏的巨噬细胞, 位于内皮细胞的窦腔面或游离于窦周间隙内, 体积较大, 形态不规则。在正常的情况下能吞噬、杀灭病原微生物, 清除体内的内毒素, 并具有抗原提呈、分泌细胞因子等免疫调节及抗肿瘤作用, 构成机体防御的第二屏障。另外, 枯否细胞还能调控组织和基质修复、肝细胞和贮脂细胞的增殖等。它参加肝纤维化的形成, 主要是通过释放一些可溶性细胞因子(如转化生长因子、白细胞介素 I、血小板衍生生长因子和肿瘤坏死因子等), 作用于贮脂细胞或其他细胞而发生“激活作用”; 在肝纤维化中, 对贮脂细胞的激活是肝纤维化形成的必要条件, 而枯否细胞是贮脂细胞活化的先决条件, 另外在肝纤维化时还发现枯否细胞中有 I 型前胶原 mRNA 水平的增加。

3. 内皮细胞 内皮细胞是肝窦壁的主要细胞, 占肝脏非实质细胞总数的 44%, 细胞扁平或细长, 胞核呈月牙形。内皮细胞不仅是肝窦壁的构成成分, 而且参与了肝脏乃至全身的血液动力学及代谢过程; 它还具有吞噬功能, 在糖蛋白、乳铁蛋白、脂蛋白、白蛋白和透明质酸的转化、分解代谢中起着重要作用。在病理情况下, 内皮细胞因缺血、缺氧及

病毒感染受损或间质 ECM 沉积压迫时,可出现肿胀甚至坏死,使肝窦变窄,致肝细胞血流供应减少,从而诱发或加重肝细胞损伤;受损或肿胀的内皮细胞容易被淋巴细胞、血小板或枯否细胞粘附,并释放各种蛋白分子,加重肝脏微循环障碍或激活贮脂细胞合成 ECM 成分等物质。肝纤维化时硬化小结中的内皮细胞可表达 V、III 因子相关抗原,提示其表型向血管型内皮细胞转化,可能是肝窦毛细血管瘤化的基础。

4. 肝细胞 肝细胞的数量和体积约占肝实质的 70%~80%。许多学者已证实在肝纤维化形成的过程中肝细胞能合成 I、III、IV、V 型胶原。但是在正常情况下这种能力是如何被抑制的,病理状态下的激活机制是什么,作用有多大,尚待进一步研究。

5. pit 细胞 pit 细胞是肝脏中具有自然杀伤活性的大颗粒淋巴细胞,其表现特征是细胞的显著极性现象和移动活性特征。pit 细胞在肝纤维化形成中的作用不甚清楚。在自身免疫性肝炎、病毒性肝炎或用细菌或酵母菌的细胞壁等致炎性介质反复注射引起大鼠急或慢性炎症中和静脉注射白细胞介素-2 时均可观察到肝脏 pit 细胞显著增多,但在原发性胆汁性肝硬化和硬化性胆管炎中, pit 细胞的数量则减少。由此可见, pit 细胞最多是通过间接作用而影响肝纤维化的形成。

二、肝纤维化细胞外基质的研究

ECM 成分主要有胶原、非胶原糖蛋白及蛋白多糖。

1. 胶原 肝脏中的主要胶原有 I、II、IV、V、VI 型。近年来,经过体内外尤其是体外肝细胞的培养研究发现,肝细胞可分泌 I、III、IV、V 型胶原,纤维连接素,蛋白多糖;贮脂细胞分泌 I、III、IV 型胶原,层粘蛋白,蛋白多糖;内皮细胞分泌 IV 型胶原和纤维连接素;枯否细胞分泌胶原酶。在肝纤维化时,一般认为主要是贮脂细胞被细胞因子激活转化为肌成纤维细胞分泌大量的 I、III、IV 型胶原。I、III 型胶原分布于门脉区,纤维化时遍及所有小叶,先是 III 型胶原增加为主,肝硬化后期 I 型胶原为主。IV 型胶原位于小叶血管、胆管的基底膜,也围绕狄氏腔而存在,病理情况下,在肝脏其它细胞成分的作用下,肝脏贮脂细胞活化、增殖、转化分泌 IV 型胶原及 I 型胶原于狄氏腔沉积而使内皮细胞间“窗”的数量、大小均缩减以致完全消失,使正常血窦毛细管有了一层基底膜而导致“窦的毛细管化”;V 型胶原位于血窦周围和门脉区,VI 型胶原则呈格子状网络结构,是基底膜的核心。I、III、V、VI 型共同构成微纤维。胶原的形成,首先是由各种致肝损伤的因子直接或间接地通过细胞因子刺激细胞基因转

录,而使 mRNA 增加,继而转译为 α -链,三股 α 肽链形成螺旋结构。在细胞外前胶原分子两端的非螺旋球形伸展部被肽酶切断,中间部分即成胶原分子,而氨基端肽切下后即 III 型前胶原肽(P-III-P),目前已供诊断检测。另外,胶原分子交联成微纤维,一部分纤维连结素、层粘蛋白和蛋白多糖粘附于细胞,一部分则被胶原酶所降解。由于胶原及其他细胞外间质分子生物学的了解的增加,逐渐有了一些治疗肝纤维化的方法被提出,人们试图应用某种药物来达到或阻断肝纤维化形成的某一环节。

2. 非胶原的糖蛋白 主要包括纤维连结素(Fibronectin, Fn)和层粘蛋白(Laminin, LN)。在肝纤维化形成中可粘附胶原,并促使肝细胞分泌胶原;另外,还具有细胞趋化作用,使成纤维细胞分泌和沉积细胞外基质,使纤维化自行延续。由于分子生物技术的研究及现代检测技术飞速发展,目前已在肝纤维化患者的血清中测定出 Fn 及 LN 的含量。

3. 蛋白多糖 蛋白多糖是一类含有蛋白骨架和在骨架上连接有大量多糖的分子物质,主要包括透明质酸(HA)、硫酸软骨素、硫酸角质素和硫酸肝素等。在肝纤维化蛋白多糖方面研究最多的为 HA。目前认为,HA 可加速胶原蛋白聚合成前胶原纤维的横纹周期,并可影响前胶原的粗细,促进胶原蛋白分子的聚合进程。HA 对贮脂细胞和肝细胞有“激活”作用,表现为贮脂细胞和肝细胞骨架蛋白的增加和胶原合成的增加。尽管它在肝纤维化发生机制中的作用尚未完全清楚,但在肝病诊断中的意义已得到广泛的承认。

三、肝纤维化形成细胞因子作用的研究

细胞因子(Cytokine)是指由细胞分泌的能调节细胞功能的小分子多肽。随着分子生物技术的不断进步,已证实有不少细胞因子与肝纤维化的形成有密切关系。这些细胞因子主要有转化生长因子- β ,该因子可促进 ECM 成分合成,抑制肝细胞增殖;肿瘤坏死因子- α 在肝纤维化形成中能抑制胶原的合成对抗转化生长因子 β 作用,具有抗肝纤维化的作用。另外,还有 γ -干扰素和白细胞介素-1 α ,前者具有抑制胶原、纤维连接蛋白合成、抗肝纤维化的作用;后者能促进贮脂细胞增殖与 ECM 的合成,刺激肿瘤坏死的合成,还能促进前列腺素 E2 分泌。近年来,这些细胞因子作用特点的深入研究,无论对肝纤维化发生机制的探讨还是对其临床防治都具有重大的指导意义。

综上所述,目前认为肝纤维化的主要发生机制是肝细胞外基质(尤其是胶原成分)的过度增多和异常沉积。但这一过程绝不是静止不动的,而是不断变化的;重要的是肝脏各种细胞(主要是贮脂细

三峡工程宜放慢进度、控制规模、适时调整

To Slow Up the Pace of the Three Gorges Project, to Control Its Scale and Make Timely Adjustment

鲁家果
(四川省社会科学院 成都 610072)

三峡工程于1994年12月正式开工,1997年11月第一阶段大江截流任务完成,目前已转入第二阶段工程建设。到2003年汛前,大坝将浇到140m高程,初期蓄水135m高程。第二阶段工程是“三峡整个工程的高峰期,也将是创造世界工程纪录的高峰期”。在进入“高峰期”之前,提出放慢进度、控制规模、进行调整,似乎不合时宜。但笔者以为及时进行调整,十分必要,为时亦尚不晚。如果一旦木已成舟,则无法再作追改了。

一、调整之所以必要的理由

首先,三峡工程风险极大,有些重大问题还有待作出更加充分的严谨的综合评价与科学论证。应及时提出规避、分散风险的切实可行的措施,以争取做到百无一失。

其次,对三峡水库的防洪能力应作实事求是的评价,目前对其防洪作用过于乐观,估计过高。

第三,三峡建设耗资巨大,粗略匡算,仅工程建设本身及移民(包括厂矿企业搬迁)即需资金3000亿左右(详见后文),淹没地区国土的损耗及城乡基础设施的损失尚未计算在内。如此巨大的投入,资金偿还能力如何?建成后的经济效益与社会效益怎样?对生态环境将产生什么影响?可持续性发展前

景如何?凡此等等,都还有待作出更加客观公正、切合实际的评估。

但目前是一片称颂声,淹没了所有不同意见,包括若干正确的反面意见。

十五届三中全会提出了我国今后加强水利建设的指导原则,指出水利建设的重点是“切实改善生态环境,治理江河湖泊,加强防洪设施和水利设施建设”。这一目标完全符合我国的实际情况,是十分正确的。

1998年长江洪灾后,国务院对改善长江上游生态环境及森林保护采取了一系列有力的措施,并计划恢复、扩大洞庭湖和鄱阳湖面积,修整、加固长江两岸堤防。总之,在新形势、新任务面前,我们在水利建设方面,有许多迫切的事情要做。我们资金并不富裕,并非像有人所说的现在是一个“资金的买方市场”。有限的资金应该用到紧迫的重点项目中去,应该放到投资少、效益好的项目中去,对过于庞大的投资项目要根据实际情况适当控制规模,作必要的调整。

二、三峡工程的风险绝不能低估

“水能载舟,亦能覆舟”。水利设施往往兼有利弊。特别是像三峡这样规模庞大的建设工程,在将

胞)产生细胞外基质,而后者又反过来影响细胞的发生、分化、增殖、粘附和表型的表达,这种相互作用又受到多种细胞因子的介导。由此可见,肝纤维化发生的机制是一个非常复杂的病理过程,涉及许多不同水平的调节。目前诸多方面的深入研究,大大更新了我们对肝纤维化的认识,不论是在对其诊断上还是寻找影响胶原代谢的药物上,都开辟了广阔的前景。近年来,国外学者发现秋水仙碱、多不饱和和卵磷脂、干扰素- γ 、D-青霉胺、类视黄醇等药品可能对抗纤维化具有一定作用,对这些药物的研究多数尚处于实验研究阶段。可喜的是,我国学者运

用中医药抗纤维化的研究取得令人瞩目的发展,实验研究发现丹参、汉防己甲素、冬虫夏草、葫芦素B、桃仁等多种药物均有一定的抗纤维化作用。运用单味或复方中药治疗肝纤维化的研究已在国内多个研究单位开展,部分研究项目已进行到临床试验阶段,并获得令人鼓舞的成绩。总的说来,国外在肝纤维化的基础研究方面处于领先地位,国内在临床治疗的研究上取得许多实质性进展。可以相信,通过共同努力,人们试图阻断或逆转肝纤维化的目的在不久的将来一定会得以实现。

(责任编辑 王宏章)