维普资讯 http://www.cqvip.com



101-104 肝纤维化；诊断；治疗；细胞因子 (38)

# 细胞因子在肝纤维化中的作用

泸州医学院附属医院传染科 邓存良* 综述
泸州医学院附属医院传染科 余光开
重庆医科大学病毒性肝炎研究所 陈国民 审校

R575
R361.2

中图分类号 R361.2

肝纤维化是各种慢性肝病的共同的病理基础，其核心是细胞外基质(ECM)异常沉积。ECM沉积增多与异常的ECM成份代谢(合成和降解)、细胞因子调节和储脂细胞(Ito细胞)为主导的一些细胞活化有关。一旦肝脏受损，产生的炎性应答可促使多种细胞因子释放或动态变化，有些细胞因子活化Ito细胞，使其转化成为肌成纤维母细胞(MFb)，导致ECM合成异常增加。机理研究发现相当一部分细胞因子参与了肝纤维化的形成，并可作为重要的诊断和治疗手段之一。现就部分细胞因子在肝纤维化发病机制、诊断和治疗中的作用综述如下:

## 1 肝脏ECM的代谢

正常肝脏ECM主要由Ito细胞产生，被基质金属蛋白酶和α2巨球蛋白清除，故其ECM含量少而稳定(每克肝组织含胶原5.5mg)。肝纤维化时，ECM产生增加或/和降解减少，导致ECM各成份比例失衡[1]，胶原总量可增加(3－6倍)，早期以Ⅲ型胶原为主，晚期Ⅰ型胶原比例增高;一些基质分子的显微结构发生微妙变化(比如胶原α－链羟化和糖胺多糖硫酸化);各种基质异常分布，沉积于血管周围及窦周间隙，形成不完整的基底膜，增加肝细胞和肝窦之间血流阻力，影响了组织内的微循环，造成肝脏结构和功能的异常。

## 2 细胞因子在肝纤维化发病机制中的作用

Ito细胞是肝纤维化ECM的主要来源。正常肝脏Ito细胞主要分布在Disse间隙，富含维生素A，结蛋白(Desmin)阳性。纤维化形成过程中Ito细胞增生，活化并转化成MFb。MFb体积增大，粗面内质网增加，维生素A丢失，表达α－平滑肌肌动蛋白(α－SMA)。活化的Ito细胞存在于含有Ⅰ－型和Ⅲ－型胶原的胶原纤维瘢痕内，具有高度增生的能力并能合成大量的ECM成份。原位杂交可检测到活化的Ito细胞胶原特异性转录和合成的基质成分[2]。肝纤维化常伴有一些细胞因子异常，推测其与Ito细胞增生，表型转化和胶原、非胶原蛋白基因的表达有关。

### 2.1 几种参与Ito细胞增生的细胞因子

#### 2.1.1 血小板衍生生长因子(PDGF)

多种细胞可产生PDGF，因结构不同，可分为三种:PDGF－AA，PDGF－AB，PDGF－BB。它们通过与相应的受体结合发挥生物效应。有研究表明[3]PDGF－BB促使大鼠Ito细胞增生。因为PDGF－BB处理后鼠Ito细胞表达PDGF－β型受体。但Ito细胞对PDGF应答能力取决于Kupffer细胞产生的介质，新分离的Ito细胞只有暴露在有Kupffer细胞的条件培养基才对PDGF起应答。四氯化碳注射大鼠后，大鼠Ito细胞很快表达PDGF－β型受体。PDGF－AA，PDGF－BB是人MFb强有丝分裂原，人肝纤维化的纤维隔内PDGF－AA明显增高。体外培养的人MFb能分泌具有免疫活性的PDGF－AA并表达β－PDGF受体。

#### 2.1.2 表皮生长因子(EGF)和转化长因子(TGF－α)

EGF和TGF－α是两种不同的细胞因子，但它们通过细胞表面同一的受体发挥相同的作用。两种细胞因子对离体大鼠Ito细胞和人MFb都有促有丝分裂作用。TGF－α促使MFb合成蛋白多糖，但不激发大鼠MFb应答，其机制可能发生受

* 男，1965－01出生，研究生

维普资讯 http://www.cqvip.com



体后水平[3]。

2.1.3 胰岛素样生长因子－1(IGF－1)

IGF－1是大鼠和人Ito细胞的促有丝分裂因子，无论对新分离的Ito细胞或是对MFb都有促有丝分裂作用。

2.1.4 纤维母细胞生长因子－2(FGF－2)

正常大鼠肝脏表达FGF－2很少，四氯化碳处理后肝内纤维条带内MFb表达FGF－2立即增加。体外FGF－2对新分离的Ito细胞和MFb有促有丝分裂的作用。人MFb合成FGF－2并通过自分泌方式调节MFb[3]。

2.1.5 转化生长因子β－1(TGF－β－1)

正常肝脏表达TGF－β很少，肝脏纤维化发展过程中TGF－β－1表达明显增加。其主要来源于间质细胞，kup ffer细胞。T细胞，血小板和肝细胞也可能产生TGF－β[4]。TGF－β－1对早期Ito细胞似有抗增生作用，但是TGF－β－1可通过以下机制促使MFb增生[3]:1).诱导PDGF及其受体表达，未处理的MFb表达少量的PDGF－α链mRNA，而TGF－β－1处理后几小时后表达可增加数倍;2).诱导FGF－2和FGF－2受体表达，TGF－β－1上调FGF－2和FGF－2受体mRNA。

2.1.6 内皮素CED

内皮素通过过其受体a(ETa)发挥抗增生作用，也能通过受体b(ETb)抑制人MFb合成胶原，还能诱导离体肝细胞肝糖原降解和大鼠MFb收缩[3]。内皮素1、2、3都是Ito细胞在的收缩刺激剂[5]。

2.2 细胞因子对MFb分化的影响

2.2.1 TGF－β－1

体内TGF－β－1是肝纤维化形成过程中的一个关键因子。原位杂交检测发现，α－SMA局限于血管壁，特别是皮下小动脉。在活动的肝纤维形成部位，TGF－β－1mRNA与Ⅰ型前胶原mRNA表达成正相关[6]。体外TGF－β－1上调MFb活化，刺激胶原和蛋白多糖合成和纤维结合蛋白受体表达。

2.2.2 γ－IFN

γ－IFN抑制体外培养和克隆的纤维母细胞α－SMA蛋白的产生和α－SMA mRNA的表达，抑制纤维母细胞分化。Rockey等[7]观测了γ干扰素对实验性肝损害Ito细胞的作用，发现γ－IFN能减少结蛋白阳性细胞数，α－SMA表达降低，抑制Ito细胞增生和活化。同时Ⅰ－型胶原mRNA和纤维结合蛋白mRNA也相应减少。临床初步研究表明γ－IFN可减轻肥大瘢痕和Dupuytren结节病的症状，缩小其瘢痕。

2.3 IL－1对肝内ECM的影响

IL－1是体内很重要的细胞因子，参与机体的大多数生理病理机制，其主要来源于活化的巨噬细胞和淋巴细胞，在炎症反应和免疫反应中起核心作用。在肝纤维化过程中能诱导内皮细胞、炎性细胞表达粘附分子，活化纤维母细胞，调控纤维化的发生。Mauvifel等[8]体外培养人纤维母细胞，用Nothernblot和dotblot(斑点杂交试验)检测细胞内Ⅰ、Ⅲ型前胶原mRNA和Fn mRNA水平，发现除后者轻度升高外前两者均显著升高;用放免法和SDS－PAGE定量测定IL－1α和IL－1β作用24小时后培养液中Ⅰ、Ⅲ型胶原和Fn的含量，发现三者均显著降低。说明IL－1对胶原和Fn合成的抑制发生在转录后水平。Mastsuok等[9]报道I1－1α在2.5～10u/m1浓度范围内呈剂量依赖性地促进Ito细胞增生，胶原合成增加(可达5～20%)。在体内实验，连续皮下注射IL－1 10天后导致小鼠局部皮肤纤维化;Czaya等[10];报道IL－1局部的产生与实验性肝硬化早期生物基质沉积有关。临床上，有报道[11]慢性病毒性肝炎、肝硬化血中IL－1－β明显升高，并与肝脏病理变化成正相关。尽管IL－1对单个细胞的胶原合成起抑制作用，但IL－1促使Ito细胞增生，总体上增加胶原合成。其机理可能与以下下有关:1)IL－1介导炎症反应刺激Ito细胞增生，增加胶原合成;2)IL－1刺激TGFβ1的合成，促使Ito细胞增生活化和表型转化;3)IL－1诱导本身IL－1mRNA及其它细胞因子如TNF、PDGF等的mRNA表达，而TNFα反过来增加IL－1β基因表达，形成自分泌调控网，参与局部ECM沉积的调控。

2.4 细胞因子对肝内ECM产生和降解的机理

细胞因子对肝脏ECM产生和降解的影响表现为多方面多层次的作用，可归纳为下两图:

维普资讯 http://www.cqvip.com



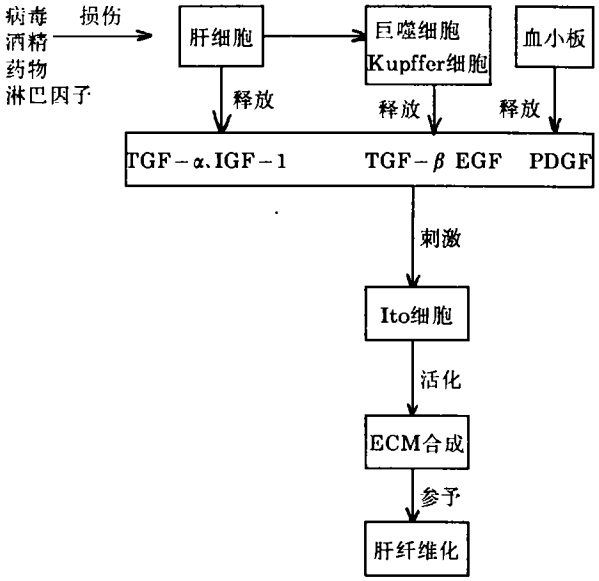



图1 细胞因子在肝纤维化ECM产生中的作用

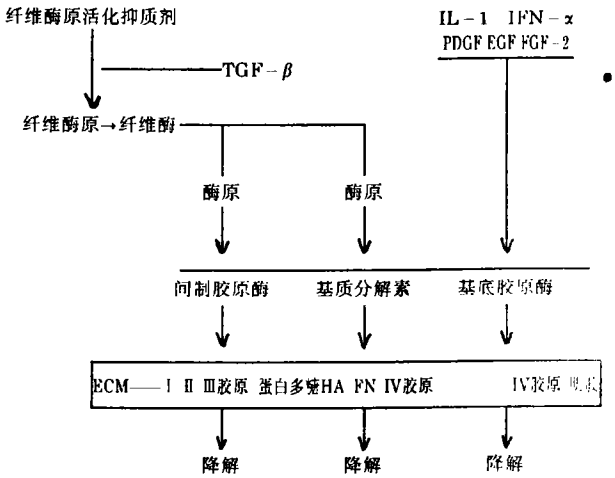



图2 细胞因子在肝纤维化ECM降解中的作用

## 3 预测肝纤维化发生

临床上肝纤维化的诊断主要靠肝活检。近年来陆续有新的肝纤维化血清学指标如Ⅲ前胶原(PcⅢ)、透明质酸(HA)板层素(LN)、脯肽酶(PLD)等应用于临床，通过反映胶原合成或降解，能较好地诊断肝纤维化，特别是PcⅢ、HA、LN联合测定，更能准确地判断肝纤维化。这是对已经存在的肝纤化进行判断，尚未能对机体肝纤维化的发生作预防性估价。鉴于TGF－β－1具有明显的致纤维化作用，大鼠静脉内注射后产生严重的全身影响；小鼠腹腔内注射10天后导致全身纤维化和恶液质；慢性肝病晚期也多伴有肝纤维化和不同程度的恶液持质存在，肝活检标本中TGF－β－1mRNA浓度与肝纤维化密切相关，血清中TGFβ－1与Ⅲ型胶原片段浓度也有相关性。故可检测血浆中的TGF－β－1水平来反映肝纤维化，Anscher等[12]对41个晚期乳癌进行大剂量化疗和自体骨髓移植的病人进行观察，监测其治疗前后血浆TGF－β－1水平与肝脏血管闭塞性疾病(主要是纤维化)及特发性间质性肺炎发生之间的关系。结果，TGF－β－1浓度大于正常值(10ng/ml)的病人，90％以上发生肝血管闭塞性疾病或特发性间质性肺炎。

## 4 细胞因子在肝纤维化治疗中的作用

目前的研究表明肝纤维化是可治疗的，有的甚至在某种程度上是可逆转的，但现有的治疗药物包括秋水仙碱和糖皮质激素，无论是动物或是临床实验，效果均不甚理想，而且副反应大。理想的治疗当然是中断病因如病毒性肝炎的各种病毒、酒精性肝硬化的饮酒、血吸虫肝硬化的血吸虫等，然而临床上不可能完全办到。因此，需要寻找其它较为理想的治疗制剂，以抑制肝纤维化的发生，防止肝硬化及其并发症。基于对肝纤维化发生的分子生物学机制的认识，抗肝纤维化可从以下四个方面着手(1)抑制Ito细胞活化;(2).抑制Ito细胞增生和ECM合成;(3).增加ECM的降解;(4)某些促进因子的抗体和拮抗剂。

### 4.1 低分子肝细胞生长素

低分子肝细胞生长素是我所从乳猪肝脏提取的低分子多肽，可防治内毒素及半乳糖胺引起的肝细胞坏死，阻止内毒素加DHBV注入实验鸭所致的TNF升高，减轻肝内病变，用于抗四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化的研究(资料待发表)发现：

维普资讯 http://www.cqvip.com



肝细胞生长素明显减少Ⅰ、Ⅲ型胶原在Disse间隙、汇管区及中央静脉周围间质的沉积;降低血中Pc－Ⅲ及羟脯胺酸水平,疗效优于秋水仙碱,具有较强的抗纤维化的的作用。ZHANGMANNA等[13]亦有类似报道,认为肝细胞生长素通过减少胶原合成,从而促进肝细胞再生。

4.2 IFN

IFN－α同其它IFN一样具有免疫调节和抗病毒作用,体内、外研究表明几类IFN都能减少大鼠肝脏ECM的沉积。虽然至今还没有IFN－α抗肝纤维化动物实验的研究,但是在治疗慢性肝炎过程中,许多临床研究资料表明,IFN－α有明显的抗肝纤维化的效果,胶原沉积减轻,Knodell记分下降,血浆纤维化标志物如PcⅢ、HA、层粘蛋白等水平降低。IFN－α还可用来防止代偿性肝硬化向失代偿性肝硬化发展,预防肝癌发生。目前,IFN－α抗纤维化的机制不很确切,一般认为它通过减轻肝脏炎症和坏死,减少纤维化形成的刺激,防止纤维化发生。但Manabe[14]发现IFN－a诱导的纤维化减轻与肝脏炎症、坏死和氨基酸转移酶活性无关,认为IFN－α对Ito细胞有直接抗纤维化作用。

4.3 细胞因子拮抗剂

IL－1Ra的分子量为22－25KD糖蛋白,由巨噬细胞,单核细胞和多形核白细胞产生。能特异地与IL－1R结合,阻断IL－1信号的传递,减轻或封闭IL－1的生理病理功能。人重组IL－1Ra与天然的IL－1Ra具有相同的活性,能减轻内毒素休克的致死作用,并在实验性结肠炎和类风湿性关节炎等多种动物模型上表现出强大的生物治疗效应(参见IL－1Ra综述)。IL－1受体拮抗剂(IL－1Ra)能改变实验大鼠肝纤维化的发生、发展,但还有待于进一步证实。

## 参考文献

1.Gressner AM.et al.Degestion 1995;56:355
2.Baroni BS.et al.Hepatology 1996;23(5):1189
3.Rosenbaaum J.et al.J－Hepatol 1995;22:(Suppl 2)65
4.刘成海等,中华肝病杂志1996;(4):53
5.Rockey DC.et al.J－Clin－Invest.1993;92(4):1795
6.Desmonliere A.et al.J－Hepatol 1995;22(Supp1.2)61
7.Rocky DC.et al.J－Invest－Med. 1994;42(4):660
8.Mauviel A. et al. J Invest Dermatol 1991;96:243
9.Matsuoka M. et al, Liver 1989;9:71
10.Czaya MJ. et al. J Cell Biol 1989;108:2477
11.Dolar ME. et al. J Gastroenterol and Hepatol 1993;52(11):947
12.Anscher NS et al. N－Engl－J－Med 1993;328(22):1592
13.Zhangmanna. et al. Gastroenterology 1996;110:1150
14.Manabe N. et al. Hepatology 1993; 18(6):1344

(收稿日期 1996－12－25)

104-106 ISH在生理学，研究，临床应用 (59)

# 心脏起搏研究20年(1976～1995)

R654.2
R541

临床学院内科心血管 饶邦复*

中图分类号 R541.7

我院从1976年首次安置国产埋藏VVO型心脏起搏器至今20余年,已积累了数百例次的实践经验,随着起搏器临床应用普及,为紧跟起搏技术发展趋势及起搏器适应证的扩大,本文将作者等在以往心脏起搏方面的工作进行综述,旨在为今后心脏起搏的研究工作进一步打下基础。

## 1 原发性传导束退化症

在国内首次进行原发性传导束退化症(PHBD)临床病理报告[1]。1例临床和体表心电图作出初步诊断为PHBD(亦称原发性束支纤维化),安置埋藏式固定频率心脏起搏器,后经病理学检查,重点解剖心脏,照Dvaies改良的方法,对心脏传导系统及其相邻结构作连续切片检查,另

* 男,1937－09出生,教授