

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.33.038

## 上皮-间质转化在乳腺癌中的研究进展

张 彤 综述, 韩 静 审校  
(天津港口医院胸外科 300456)

[关键词] 乳腺肿瘤; 上皮-间质转化; 侵袭; 转移; 综述

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)33-4722-04

1982 年 Greenburg 等<sup>[1]</sup>首次提出了上皮-间质转化 (EMT) 的概念, 他们在细胞试验中证实上皮细胞会暂时失去极性, 表现出间质细胞具有的迁移特性。研究人员将 EMT 依照其发生的生物学背景分为 3 种亚型。I 型 EMT 主要参与哺乳动物的胚层分化、器官形成及神经系统分化。II 型 EMT 主要参与创伤愈合、组织再生及器官纤维化<sup>[2]</sup>。III 型 EMT 与恶性肿瘤的发生发展密切相关, 大量对人类癌症的研究已证实这点。原发肿瘤中的上皮样肿瘤细胞通过 EMT 的方式转变为转移性肿瘤细胞, 并在某些情况下, 再通过“间质-上皮转化 (MET)”的方式在远处形成次级转移瘤<sup>[3]</sup>。EMT 协同 MET 调节细胞可塑性, 在肿瘤侵袭、转移及治疗抵抗方面扮演重要的角色。本文对乳腺癌 EMT 形成的相关影响因素及 EMT 形成对乳腺癌疾病演变及治疗影响的研究进展进行综述。

### 1 乳腺癌与 EMT

已有大量研究证实肿瘤相关 EMT 的形成在小鼠和人类乳腺癌细胞系及实体瘤中确实存在, 但这些在实验系统中建立的 EMT 模型, 其临床相关性仍不明确。麻省总医院癌症中心 Shyamala 的最新研究描述了乳腺癌患者体内循环肿瘤细胞 (CTCs) 中 EMT 形成的特点, 证实了 EMT 在人类乳腺癌的血液播散中起到了一定作用<sup>[4]</sup>。

EMT 的形成受到多种因子调控, 涉及多个信号转导通路及复杂的分子机制, 与 microRNA 及肿瘤微环境等相关。最新研究发现, EMT 的形成与 lincRNA Hotair 的表达增加及线粒体逆行信号通路相关<sup>[5-6]</sup>。在对乳腺癌及其他多种癌症的研究中发现, 许多诱导 III 型 EMT 形成的调控因素在 I 型 EMT 中也发挥重要作用, 表明在健康人当中不恰当的激活相关调控因素 (如: 转录因子 Twist1、Six1、Snail1、Lbx1 及信号通路 Wnt、TGF- $\beta$  等) 可形成 III 型 EMT, 导致恶性肿瘤的发生和发展<sup>[7]</sup>。

**1.1 EMT 形成的相关调控因子** EMT 形成的特点是上皮细胞标志物表达下调, 如 E-钙黏蛋白、闭合蛋白、紧密连接蛋白和桥粒斑蛋白等受到转录抑制, 使细胞间黏附丧失。同时伴随间质细胞标志物表达上调, 包括 N-钙黏蛋白、细胞角蛋白、肌动蛋白和纤连蛋白等。E-钙黏蛋白为 EMT 发生的重要分子, 与肿瘤的侵袭转移关系密切。有研究发现<sup>[8]</sup>, 单纯破坏细胞间黏附并不能造成肿瘤细胞转移, 而单独敲除 CDH1 (E-钙黏蛋白基因) 造成 E-钙黏蛋白表达缺失, 可有效诱发 EMT 导致肿瘤细胞转移。转录因子 Snail、Slug、ZEB1/ZEB2 及 Twist1/Twist2 可直接作用于 CDH1 启动子上的 E-boxes 序列, 抑制其转录, 从而促进 EMT 形成。还有一类转录因子可通过间接抑制 CDH1 促进 EMT 发生, 包括 Six1、GSC 及 FOXC2 等。在

MCF7 乳腺癌细胞系中, Six1 通过激活 TGF- $\beta$  信号通路下调 E-钙黏蛋白, 诱发肿瘤相关 EMT。GSC 通过激活 SNAI1/SNAI2 及 Twist1 诱导 III 型 EMT 形成。在对乳腺癌 EMT 形成机制的探索中, 更多的作用于 EMT 形成的相关因子被发现。SOX4 被发现在人乳腺癌临床标本中异常过表达, 实验表明过表达 SOX4 使永生化人乳腺上皮细胞获得间质细胞特性, 增强细胞迁移、侵袭能力, SOX4 正调控已知 EMT 诱导因子表达, 激活 TGF- $\beta$  信号通路, 促进 EMT 形成<sup>[9]</sup>; 最新研究报道, SOX4 通过上调表观遗传修饰符 Ezh2 的表达促进 EMT 形成<sup>[10]</sup>。Huang 等<sup>[11]</sup>研究发现, CCN6 蛋白表达下调与乳腺癌细胞 EMT 形成相关, 与乳腺癌腋下淋巴结转移相关。在乳腺癌细胞中稳定敲除 CCN6, 可通过激活 IGF-1 受体信号通路在 RNA 及蛋白水平上调 Snail 及 ZEB1 表达, 间接抑制 E-钙黏蛋白等上皮细胞标记物表达, 同时上调间质蛋白, 从而诱导 EMT 形成。Zhao 等<sup>[12]</sup>的研究表明 ING5 通过抑制 PI3K/AKT 信号转导通路, 从而抑制乳腺癌细胞的 EMT 转换。有研究表明 CPEB1 通过调控 MMP9 mRNA 的表达从而影响乳腺癌细胞发生 EMT, 从而抑制了乳腺癌的转移。

**1.2 EMT 形成的主要信号通路** EMT 形成通过精确的细胞内信号转导机制调控, 多种细胞外信号通过与细胞表面的特异性受体结合, 将信号传导到细胞内, 通过相应的细胞内信号转导通路, 激活相关转录因子调节基因表达, 从而完成 EMT。EMT 的发生涉及多条信号通路, 主要有: TGF- $\beta$ 、PI3K/AKT、Ras/MAKP、Wnt、Notch 以及 Hedgehog 等信号通路。这些信号通路通过激活相关转录因子发挥作用, 如: TGF- $\beta$  可使 Snail1/2、Twist1 及 ZEB1/2 活化, 还可上调 FOXC2, 从而诱导 EMT 形成。此外 Notch、Hedgehog 及 Wnt 通路通过激活 Snail1/2 作用于 EMT。一些转录因子还可反作用于相关信号通路促进 EMT 发生, 如: Six1 可激活 TGF- $\beta$  和 Wnt 通路。TGF- $\beta$ 、经典及非经典 Wnt3 条信号通路协同作用可诱导细胞发生 EMT, 之后通过自分泌的方式维持间质细胞状态; 研究人员证实在上皮细胞中下调内源性自分泌信号抑制因子可诱导细胞激活 EMT 程序; 相反, 在细胞中添加相关信号通路抑制剂破坏自分泌信号, 发现原代乳腺上皮细胞迁移及自我更新能力受到抑制, 并降低了转化衍生物诱导的肿瘤形成及转移。在对人类乳腺癌患者的最新研究证实了 TGF- $\beta$  介导上皮细胞向间质细胞转化, 并观察到 TGF- $\beta$  为血小板来源。

**1.3 MicroRNAs 与 EMT 形成** 研究发现 miR-200 家族等多种 miRNA 参与调控肿瘤 EMT 形成。在体外试验中 miR-200 家族可以抑制肿瘤细胞迁移和侵袭的能力, 还可通过下调

ZEB1 和 ZEB2, 增加 E-钙黏蛋白表达, 抑制 EMT 发生<sup>[13]</sup>。目前哈佛医学院 Song 等<sup>[14]</sup>的研究发现 miR-22 作为一种至关重要的表观遗传修饰符, 在乳腺癌中促进 EMT 形成及干细胞特性的获得, 促进癌症转移; 试验中他们还发现在小鼠模型中 miR-22 可通过直接靶向起到肿瘤抑制作用的 TET 蛋白沉默对抗癌转移的 miR-200。Cai 等<sup>[15]</sup>研究发现, 在体外及体内试验中, miR-374a 在乳腺癌细胞系中的异常过表达可直接抑制多种 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号级联反应的负调节蛋白, 如: WIF1、PTEN 和 WNT5A, 从而激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 促进 EMT 发生。此外还有关于 miR-145、miR-221/222 等多种 miRNA 作用于肿瘤 EMT 的报道, 它们通过不同的作用机制参与调控乳腺癌 EMT 过程, 在其中发挥抑癌与促癌的双重作用<sup>[16-17]</sup>。

**1.4 肿瘤微环境与 EMT 形成** 肿瘤微环境是指在肿瘤细胞周围区域中与其相互作用的非肿瘤细胞与基质, 包括细胞外基质、成纤维细胞、肌纤维母细胞以及免疫细胞等。随着肿瘤进展, 肿瘤微环境可有效阻断来源于宿主的细胞毒信号, 促进炎症反应, 募集肿瘤浸润的淋巴细胞以适应宿主反应, 这些肿瘤细胞、周围基质与炎症细胞间的相互应答, 产生 MMPs、ECM、生长因子及细胞因子等诱导局部组织重塑, 导致 EMT 发生。最新研究发现, 肿瘤微环境中的炎症因子 TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  长期刺激癌旁的正常乳腺上皮细胞可导致其结构重塑及 EMT 形成, 导致正常组织的恶变及疾病复发扩散。

## 2 EMT 对乳腺癌预后及治疗的影响

**2.1 EMT 与乳腺癌侵袭转移** 关于肿瘤侵袭转移的相关研究认为, 在原发肿瘤侵袭转移的起始, 癌细胞通过 EMT 获得间质细胞表型特征, 穿透基底膜, 发生内渗; 在转移的终末, 具有间质特性的肿瘤细胞通过 MET 重新获得上皮细胞特征, 进而外渗发生微转移。在肿瘤相关 EMT 发生的过程中, 癌细胞具有抗凋亡、免疫耐受、干细胞等特性, 增加了肿瘤细胞侵袭转移能力。

**2.1.1 EMT 与细胞抗凋亡特性** 细胞发生 EMT 后对一些因素导致的凋亡可产生一定的抵抗性。发生 EMT 的细胞可活化抗凋亡信号通路以及分泌抗凋亡因子。来源于不同哺乳动物的多种上皮细胞(如: NMuMG 和 KIM-2 等)经诱导发生 EMT 后, 对紫外线照射引起的细胞凋亡具有明显抵抗。EMT 是抑制失巢凋亡的一个重要过程, 在乳腺肿瘤发生模型中, E-钙黏蛋白的缺失参与抗失巢凋亡, 促进血管形成, 利于肿瘤转移扩散。有研究表明, EMT 相关转录因子 Snail 在原发性乳腺癌和淋巴结阳性乳腺癌中过表达, 它抑制 E-钙黏蛋白基因的转录, 并激活抗凋亡基因。有学者认为, 细胞发生 EMT 的过程使得细胞暂时逃避了失巢凋亡反应的发生, 而非细胞本身产生了抗凋亡特性, 这一点更有可能是癌细胞不断增殖而不发生凋亡的原因。

**2.1.2 EMT 与乳腺癌干细胞特性** 肿瘤中具有自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞的细胞, 称为肿瘤干细胞。乳腺癌干细胞的起源尚未完全明确, 目前的研究认为可能来源于正常干/祖细胞的恶性转化。将乳腺癌患者胸腔积液分离得到的乳腺癌干细胞移植到 SCID 小鼠的过程中, 发挥了其致癌的能力。乳腺癌中 CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> 表型的细胞被认为是富集乳腺癌干细胞的细胞群, 具有更强的侵袭和转移能力, 对常规化疗具有耐受性。

在人乳腺上皮细胞(HMECs)中, CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> 细胞表现出与 EMT 相关的表型; 通过 TWIST1, SNAIL, TGF- $\beta$ 1 等诱导肿瘤相关 EMT 形成, 可导致 CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> 细胞和肿瘤形成升高, 以上证明了 EMT 诱导物与肿瘤干细胞形成的因果关系<sup>[18]</sup>。Mani 等<sup>[19]</sup>在体外试验中发现, 在永生性人类乳腺上皮细胞中通过 Twist 或 Snail 转录因子诱导 EMT 发生, 可使 CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> 肿瘤干细胞标记物表达增加; 他们在进一步研究中首次报道了, 在体外及体内试验中, EMT 相关调控因子 FOXC2 在人类乳腺上皮细胞中异位表达足以引发 EMT 并使细胞获得干细胞样表型<sup>[20]</sup>。癌细胞发生 EMT 并获得干细胞特性后, 其促进肿瘤形成的分子机制仍不十分明确。

**2.1.3 EMT 与免疫调节** 有研究<sup>[21]</sup>证实, 由转录因子 Snail 诱导的 EMT 可通过免疫抑制作用于肿瘤细胞转移, 由 Snail 诱导形成典型 EMT 特征的鼠类和人类黑色素瘤细胞中, 可部分通过血小板反应蛋白-1(TSP-1)产物诱导调节性 T 细胞和肿瘤组织中受损的树突状细胞抑制免疫反应。同时研究还发现 Snail 过表达的黑色素瘤细胞对免疫治疗不敏感, 但在瘤内注射 Snail 基因特异性 siRNA 和抗 TSP-1 单克隆抗体后, 即可刺激肿瘤浸润性淋巴细胞增生和全身免疫反应, 从而抑制肿瘤的生长和转移。

**2.2 EMT 与乳腺癌治疗抵抗** 化疗耐药是肿瘤治疗中的难题。最近的研究证据表明, 在乳腺癌及其他多种癌症中 EMT 的形成与化疗耐药相关。这种 EMT 相关耐药表型不仅出现在对传统化疗药物(如: 紫杉类、铂类、蒽环类)的耐药中, 还出现在靶向药物及内分泌治疗药的耐药中。

有研究<sup>[22]</sup>表明, 在阿霉素和紫杉醇及多西他赛耐药的 MCF-7 细胞系中, 细胞获得间质表型特征, 发生 EMT 过程, 其中 Slug 表达上调, E-钙黏蛋白、闭合蛋白表达抑制, N-钙黏蛋白、波形蛋白表达激活, ER- $\alpha$  水平的下降可能与 Slug 表达上调相关; 免疫组化结果显示, 在耐药 MCF-7 细胞系中, ER 和 E-钙黏蛋白表达缺失, 伴随波形蛋白高水平表达。同样的细胞系, 在耐他莫昔芬情况下观察到, 细胞在形态学上发生了 EMT 改变, 耐药株出现波形蛋白和 N-钙黏蛋白表达上调,  $\beta$ -连环蛋白酪氨酸磷酸化水平上调以及  $\beta$ -连环蛋白与 E-钙黏蛋白结合消失。Li 等<sup>[23]</sup>研究发现, 在乳腺癌 MCF-7 细胞系中, 阿霉素可同时诱导细胞凋亡与 EMT 发生, 而只有发生 EMT 过程的细胞表现出了多药耐药与高侵袭特性; 高表达的 Twist1 被发现是这一过程的关键因素, 将发生间质转化的 MCF-7 细胞用小分子干扰 RNA 技术敲除 Twist 基因, 可以逆转细胞的多药耐药性, 提高其对药物的反应性。以上研究证实了 EMT 的发生与多药耐药发生相关。

在体外试验中, 正常细胞和肿瘤细胞诱导发生 EMT 后, 对于药物的抵抗性均增加, 可见这种耐药性的增加并非源于致瘤性转化; 前面已提到 EMT 可赋予细胞干细胞特性, 而试验也表明治疗抵抗的发生与无法消灭这种干细胞特性而造成新的肿瘤再生相关。那么, 更为有效的治疗应同时关注于干细胞耐药及 EMT 的发生, 逆转 EMT 使得细胞获得干性减弱可有效控制肿瘤, 目前对于新治疗方法的探索已关注于 EMT 样细胞与肿瘤干细胞潜能获得。Asiedu 等<sup>[24]</sup>研究发现, AXL 上调可诱导 EMT 发生并调节乳腺癌干细胞功能, 通过 MP470 下调 AXL 可逆转 EMT, 减弱乳腺癌干细胞自我更新能力并增加其化疗敏感性; 若靶向 AXL 并联合系统治疗, 则有潜力提高抗

癌药物反应,减少乳腺癌复发和转移。

### 3 结 语

EMT 是癌症病程中的一个关键事件,临床研究已证实其在人类乳腺癌血液传播中确实发挥作用。有研究表明<sup>[25]</sup>,用于晚期乳腺癌的抗癌新药恩替诺特(ENT)可通过增加 E-钙黏蛋白表达活性,逆转 EMT 发生过程,降低癌症转移,这为癌症治疗提供了新的途径。但目前针对 EMT 的相关研究仍多数基于体外试验模型,对影响其发生的多种因素、复杂分子机制,以及 EMT 在癌症侵袭、转移和治疗耐药等方面的临床相关性仍需提供更多的证据。有研究从临床角度讨论了一些肿瘤细胞分化和转移的争论,提出证据表明某些上皮型癌细胞在整个转移过程中一直维持上皮形态<sup>[26]</sup>。因此,关于 EMT 的形成机制仍需进一步研究。这将有助于今后探索更为精确有效的乳腺癌靶向治疗方案。

### 参考文献

- [1] Greenburg G, Hay ED. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells[J]. *J Cell Biol*, 1982, 95(1): 333-339.
- [2] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1420-1428.
- [3] Zeisberg M, Neilson EG. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1429-1437.
- [4] Yu M, Bardia A, Wittner BS, et al. Circulating breast tumor cells exhibit dynamic changes in epithelial and mesenchymal composition[J]. *Science*, 2013, 339(6119): 580-584.
- [5] Pádua Alves C, Fonseca AS, Muys BR, et al. Brief report: The lincRNA Hotair is required for epithelial-to-mesenchymal transition and stemness maintenance of cancer cell lines[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(12): 2827-2832.
- [6] Guha M, Srinivasan S, Ruthel G, et al. Mitochondrial retrograde signaling induces epithelial-mesenchymal transition and generates breast cancer stem cells[J]. *Oncogene*, 2014, 33(45): 5238-5250.
- [7] Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression[J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2010, 15(2): 117-134.
- [8] Onder TT, Gupta PB, Mani SA, et al. Loss of E-cadherin promotes metastasis via multiple downstream transcriptional pathways [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(10): 3645-3654.
- [9] Zhang J, Liang Q, Lei Y, et al. SOX4 induces epithelial-mesenchymal transition and contributes to breast cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(17): 4597-4608.
- [10] Tiwari N, Tiwari VK, Waldmeier L, et al. Sox4 is a master regulator of epithelial-mesenchymal transition by controlling Ezh2 expression and epigenetic reprogramming [J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(6): 768-783.
- [11] Huang WP, Kleer CG. On how CCN6 suppresses breast cancer growth and invasion[J]. *J Cell Commun Signal*, 2012, 6(1): 5-10.
- [12] Zhao QY, Ju F, Wang ZH, et al. ING5 inhibits epithelial-mesenchymal transition in breast cancer by suppressing PI3K/Akt pathway[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 15498-15505.
- [13] Rhodes LV, Martin EC, Segar HC, et al. Dual regulation by microRNA-200b-3p and microRNA-200b-5p in the inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition in triple-negative breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(18): 16638-16652.
- [14] Song SJ, Poliseno L, Song MS, et al. MicroRNA-antagonism regulates breast cancer stemness and metastasis via TET-family-dependent chromatin remodeling [J]. *Cell*, 2013, 154(2): 311-324.
- [15] Cai J, Guan H, Fang L, et al. MicroRNA-374a activates Wnt/ $\beta$ -catenin signaling to promote breast cancer metastasis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(2): 566-579.
- [16] Ling DJ, Chen ZS, Zhang YD, et al. MicroRNA-145 inhibits lung cancer cell metastasis[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4): 3108-3114.
- [17] Li J, Yao L, Li G, et al. miR-221 promotes epithelial-mesenchymal transition through targeting PTEN and forms a positive feedback loop with  $\beta$ -catenin/c-Jun signaling pathway in extra-hepatic cholangiocarcinoma [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0141168.
- [18] Morel AP, Lièvre M, Thomas C, et al. Generation of breast cancer stem cells through epithelial-mesenchymal transition[J]. *PLoS One*, 2008, 3(8): e2888.
- [19] Mani SA, Guo WJ, Liao MJ, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells[J]. *Cell*, 2008, 133(4): 704-715.
- [20] Hollier BG, Tinnirello AA, Werden SJ, et al. FOXC2 expression links epithelial-mesenchymal transition and stem cell properties in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(6): 1981-1992.
- [21] Kudo-Saito C, Shirako H, Takeuchi T, et al. Cancer metastasis is accelerated through immunosuppression during snail-induced EMT of cancer cells[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(3): 195-206.
- [22] Ioeiri OD, Kars MD, Arpacı F, et al. Drug resistant MCF-7 cells exhibit epithelial-mesenchymal transition gene expression pattern[J]. *Biomed Pharmacoth*, 2011, 65(1): 40-45.
- [23] Li QQ, Xu JD, Wang WJ, et al. Twist1-mediated adriamycin-induced epithelial-mesenchymal transition relates to multidrug resistance and invasive potential in breast cancer cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(8): 2657-2665.
- [24] Asiedu MK, Beauchamp-Perez FD, Ingle JN, et al. AXL induces epithelial-to-mesenchymal transition and regu-

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<sup>△</sup> 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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>。

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<sup>[3]</sup>。Marcellin 等<sup>[4]</sup>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<sup>[4]</sup>。最近研究发现,聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -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<sup>[5]</sup>。

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- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 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- $\beta$ 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  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -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<sup>[6]</sup>。

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<sup>[7]</sup>。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<sup>[8]</sup>。常用的免疫抑制剂包括环孢菌