

doi: 10.3969/j.issn.1005-0264.2018.01.001

# 肝硬化逆转问题的思考: 狭义与广义\*

张丽杰<sup>1</sup> 张均倡<sup>2△</sup>

1. 澳门科技大学 (中国 澳门, 999078) 2. 南方医科大学深圳医院



作者简介: 张均倡, 男, 主任医师, 医学博士, 博士生导师, 曾任广东省中医院珠海医院肝病科主任。现就职于南方医科大学深圳医院中医科, 为广东省名中医、世界中医药学会联合会肝病专业委员会常务理事、中华中医药学会肝胆病分会常委、广东省中医学学会肝病专业委员会副主任委员、《中西医结合肝病杂志》、《世界中西医结合杂志》编委。临床遵循辨病与辨证相结合、心身与病证相结合、宏观辨证与微观辨证相结合, 擅长运用中西医结合方法治疗各种肝病(急、慢性肝炎、肝硬化、脂肪肝、晚期肝病合并腹水、自发性腹膜炎、肝性脑病、消化道出血等病症)、消化病(慢性胃炎、溃疡病、慢性腹泻、便秘、食道反流、胆汁反流、肠易激综合征等病症)、恶性肿瘤(肝癌、胃癌、肠癌等)、疑难杂症(失眠、亚健康、体质失衡等病症)。主持国家自然科学基金、“十一五”国家重大科技专项、省部级课题多项, 研究成果获湖北省科技进步二等奖 1 项、厅市级科技进步奖各 1 项, 发表学术论文数十篇。

随着慢性乙型肝炎(CHB)/慢性丙型肝炎(CHC)抗病毒治疗的进展, 对肝纤维化(包括早期肝硬化)病理组织学的可逆性及失代偿期肝硬化患者的肝功能改善的研究翻开了新篇章。2015 年美国肝脏病研究会(AASLD)在芝加哥召开了“Emerging Trends Conferene Targets Antifibrotic Drug Trials: Strategies and End-points”研讨会, 昭示抗肝纤维化研究到了重要的转变期, 我们又重新进入了研究肝硬化的时代, 肝硬化到底能否“逆转”、怎样才能称之为“逆转”? 成为当前肝病

界探讨的热点。

## 1 肝硬化的概念及分期

“肝硬化”或“硬化”即“Cirrhosis”一词于 1819 年<sup>[1]</sup>由 Laennec 首先提出, 起源于希腊词“Kirros”, 意为“黄褐色的”, 最初用于肝硬化的大体形态描述, 后来则用于说明肝脏在慢性肝脏疾病过程中组织结构破坏、肝功能紊乱的镜下表现。1914 年 Mallory Frank Burr<sup>[2]</sup>提出肝硬化不仅是一个进行性的慢性过程, 还是一个最终产物。在 1947 年 Himsworth<sup>[3]</sup>曾建议用“Fibrosis of the liver”(肝纤维化)取代“Cirrhosis”(肝硬化)概念, 他认为肝硬化与肝纤维化虽然指的是肝病的不同时期, 但实际是不可分割的同一疾病。而在 1956 年第五届全美洲胃肠病学会(古巴)上又明确指出肝纤维化不能等同于肝硬化。1977 年国际肝病病理学组织更进一步将肝硬化定义为“肝弥漫性纤维化以正常肝组织结构转变为异常结节为特征的病理改变”, 该组织还指出肝硬化是一种慢性、进行性疾病过程, 最终导致门静脉高压与肝细胞功能衰退, 这从病理特征和临床特点两方面对肝硬化进行了描述, 这个概念国内外基本上一直沿用至今, 只是后续的定义或侧重于病理或侧重于临床而略有差异<sup>[4-5]</sup>。总之目前肝硬化概念的要点是组织学病理上肝纤维组织增生、形成假小叶, 临床上门脉高压形成、肝功能衰退, 而且呈现慢性、进行性加重, 也就是说本质上(或概念上)来说它是难以逆转的。

目前按照肝脏功能代偿程度, 肝硬化分为代偿期和失代偿期, 可作为预后和死亡率的预测因素, 但此分期方法过于简化。因而以肝硬化并发症尤其是上消化道出血风险的评判为基础的五分法逐渐被提出<sup>[6]</sup>。近

\* 基金项目: 国家自然科学基金课题(No. 30672575; No. 81072950), 广东省自然科学基金课题(No. 8151901501000004), 广东省中医药强省专项中医优势病种突破项目(No. 2015-19-12); △通讯作者 E-mail: zhdzjc@qq.com

年来大家认为名词“肝硬化”已不能满足临床工作需要,它不能体现这一疾病过程中的可逆性和多阶段发展的特点,也不能完全和准确地表达晚期慢性肝病的临床意义。2011 年美国肝病年会<sup>[7]</sup>建议使用“进展期肝病(Chronic liver disease of advanced stage)”代替“肝硬化(Cirrhosis)”来描述各种慢性肝脏疾病发展的终末阶段,并将“进展期肝病”分为三期:进展期肝病无消退征象、进展期肝病伴消退征象以及终末期肝病。然而,病理学家与临床医生要更改“肝硬化”这样一个世界范围通用的医学术语,成功地达成广泛共识并运用在临床上,还需要一段时间,需要做更多的探讨。

在我们的临床工作及既往的研究中,认为将肝硬化患者分成三期(临床前代偿期、代偿期和失代偿期),会更全面、更符合临床实际<sup>[8]</sup>。我们提出的临床前代偿期患者即指参照目前临床诊断标准尚不能诊断、但根据肝脏大体形态学改变(目视下肝脏表面结节的形成)或组织病理学改变,可以确诊为肝硬化的患者,此类患者应诊断为肝硬化并划分到代偿期内,为了有别于临床上可诊断的代偿期肝硬化患者,暂称其为临床前代偿期,其意义在于这些患者通过中西医结合治疗后,肝硬化有“逆转”的表现<sup>[8]</sup>,有利于阐明治疗效果,对于肝硬化的临床和科研都是十分重要的。

## 2 肝硬化形成机制

肝纤维化为肝硬化的必经及伴随过程,该过程是机体内外多种致病因素引起的动态创伤-愈合过程,正常肝组织细胞外基质(ECM)的生成和降解保持着动态平衡,肝纤维化的表现就是 ECM 过度沉积,它是肝硬化的基础,而肝星状细胞(HSC)的激活是形成肝纤维化的重要环节。肝受损伤时 HSC 被激活,在多种细胞因子参与下,ECM 合成增加,其中胶原含量明显增加,各种胶原可沉积在 Disse 间隙中<sup>[9]</sup>,并使肝窦内皮细胞“窗”的数量和大小缩减、直至消失,形成肝窦“毛细管化”这样一个肝硬化的重要的、甚至是标志性的特征性病理变化,导致门脉压力增高,同时也影响肝细胞与肝窦间营养物质的交换,进一步加重肝细胞损伤。肝硬化的组织学病理特征是假小叶形成与纤维组织增生,肝纤维化和肝硬化表面上看,假小叶存在与否似乎是质的区别,但实际上这是由于纤维间隔的逐渐增粗、变宽所致,是量的不断积累的结果,两者共同发展的过程是 ECM 的沉积大于分解,其逆转就需要 ECM 分解大于沉积,使肝脏中的纤维组织逐渐减少、直至消失。

肝纤维组织的降解酶主要是基质金属蛋白酶(MMPs),MMPs 的活性受金属蛋白酶组织抑制物(TIMPS)调节,激活后的肝星状细胞 TIMP 表达显著上调(肝内 TIMPs 的主要来源),进而导致纤维降解酶 MMPs 活性降低,ECM 大量沉积于肝<sup>[10]</sup>。

肝硬化的病理演变过程为:肝细胞广泛变性、坏死、肝小叶的纤维支架塌陷;残存肝细胞形成不规则的细胞团;各种细胞因子促进纤维组织的产生,形成纤维间隔;增生的纤维组织包绕再生结节,或者将残留肝小叶重新分割,改建成假小叶。假小叶内的肝细胞血液循环供应受阻,进一步促进肝细胞坏死及胶原纤维增生,病变反复发展,肝实质结构及血管结构破坏不断加重,导致肝内、外血流动力学障碍及肝功能损害甚至衰竭,最终进展为晚期肝硬化<sup>[11]</sup>。

## 3 肝硬化的逆转问题

3.1 逆转的含义 肝硬化逆转早期多用“Reversal”这一词,在牛津词典中词意为“反转、反向、倒转、颠倒”,寓指肝硬化后完全恢复到正常肝脏组织结构,但是至今很少见到达到这个词语含义的文献记录,这一概念在该领域一直存在质疑<sup>[12]</sup>。2006 年 Scott L. Friedman<sup>[13]</sup>尝试用一个更能令人接受的词“Regression”代替“Reversal”,Regression 在牛津词典中词意为“往回、后退、倒退、退化、进展减缓”,寓指肝纤维化或肝硬化中的纤维化程度较之前减少,没有规定逆转的幅度或者要求组织学恢复到正常,对应的临床重要概念是达到纤维化稳定或面对持续的肝损伤不再进展。但目前将 Reversal 和 Regression 进行严格地区别应用并未完全做到。那么肝硬化到底能不能逆转,在学术界目前还是有争议的。

3.2 肝硬化逆转的争议 肝纤维化能够逆转已基本得到公认,当肝纤维化进展到肝硬化以后是否仍可逆转,说法不一。

3.2.1 关于肝硬化不可逆转的观点 1936 年 Cameron GR<sup>[14]</sup>在 CCl<sub>4</sub> 致鼠肝硬化模型试验中得出结论,肝硬化发展有两个阶段(a cirrhotic stage),第一阶段是前肝硬化可逆转阶段(a pre-cirrhotic reversible stage),其组织学特点很难与肝硬化区分,第二阶段是肝脏形成小结节阶段,一旦达到这个阶段,肝硬化就不能再逆转。肝硬化是肝脏疾病的终末期状态,基于人肝脏疾病的研究支持这一观点,这主要是基于两个因素<sup>[15]</sup>,一是肝硬化形成后,肝脏的组织结构完全破坏,难以恢

复;二是肝硬化组织内纤维组织粗大,多为陈旧的纤维,含有更多的共价交联及弹力蛋白,难以被蛋白酶降解。1952年 Popper<sup>[16]</sup>认为,肝内门脉血管吻合,是肝硬化不能逆转的决定性原因。1970年 Popper 和 Udenfriend<sup>[17]</sup>强调了酶在肝纤维化逆转中的重要作用,暗示这是不可逆转的潜在关键因素,而淡化了细胞吞噬作用。此后多项研究认为早期肝硬化可以逆转,晚期则不能逆转。1995年 Ishak 评分将 F5 期定为肝硬化前期,在组织学评价上符合肝硬化但不是真正的肝硬化,F6 期才是真正的肝硬化,指出在肝纤维化和肝硬化之间有个灰色地带,进入真正肝硬化后不能逆转。2003年《希夫肝脏病学》<sup>[18]</sup>中谈到:肝纤维化是可以逆转的,具有结节形成和门脉高压的致密肝硬化一般认为是不可逆的。2010年 Garcia-Tsao<sup>[19]</sup>发表文章提到,一旦间隔新生血管形成,门静脉压力明显升高,肝硬化将不能逆转。所以从病理学定义角度来看,只要有假小叶存在,肝硬化诊断就存在,只要肝硬化的病理学诊断不改变,说肝硬化可以逆转是难以成立的,这些代表了西方医学界常见的见解。

3.2.2 关于肝硬化可以逆转的观点 2005年 Scott L. Friedman 教授在“首届国际中西医结合肝病学术会议”的报告<sup>[20]</sup>中指出“不仅肝纤维化是可逆的,肝硬化的可逆问题也逐渐明晰起来。丙型肝炎、乙型肝炎、丁型肝炎和酒精性肝病所致肝硬化的可逆性现已很好证明了”。随后2006年还提出用“Regression”一词来描述肝硬化逆转的状况,以与既往传统的概念相区别<sup>[13]</sup>。肝纤维化是各类肝实质损害转向肝硬化共同而基本的环节<sup>[21]</sup>,如前所述,在肝纤维化和肝硬化的形成期,TIMPs起主要作用,而在肝硬化的病因去除或抗肝纤维化治疗后,MMPs活跃,胶原分解,肝硬化组织学上会有明显改善<sup>[10]</sup>。2015年 Pierre Bedossa<sup>[22]</sup>指出了肝硬化逆转的重要机制是:肝脏纤维组织降解、肝细胞再生及小叶结构恢复。同年金博更明确地总结了目前肝纤维化逆转的理论途径主要为<sup>[23]</sup>:①控制原发致病因子;②减轻组织损伤和促进内皮的修复;③抑制HSC活化,最近研究提出ECM减少导致HSC凋亡,而不是HSC凋亡促进ECM减少;④阻止肌成纤维细胞的增殖和血管新生;⑤增加纤维组织的降解,如增加MMPs的活性,减少或抑制TIMPs的功能;⑥促进肌纤维母细胞的凋亡和失活。因此认为肝硬化理论上是可以逆转的。

1965年 Quinn 和 Hingginson<sup>[24]</sup>就表明,在实验中肝硬化除了再生结节外,其他均可逆转。1979年 Pérez-Tamayo R<sup>[25]</sup>曾得出结论,所有肝硬化动物实验模型是可逆的,只要去除致病因素,给动物充足的恢复时间,其肝脏可以恢复到正常结构。2005年 CCl<sub>4</sub> 致鼠肝硬化实验结果<sup>[26]</sup>:肝硬化鼠经治疗4个月后组织活检显示“肝脏修复复合体”(Hepatic repair complex,由扩大的结节和变薄的纤维隔共同组成)出现,肝脏修复复合体形成的不完全间隔性肝硬化趋于稳定,这表明当肝硬化的病因去除后,肝脏自身可能会适应一个新的永久性结构,其生理功能可能正常或接近正常,这可使肝硬化临床上发生逆转,虽然形态学上没有完全逆转。

近些年来的临床观察表明<sup>[27]</sup>,诊断肝硬化后,当病因被消除或减少,肝硬化患者的临床症状和体征会逐渐趋于消失,这意味着肝硬化在临床上出现了逆转,尽管相应的病理学逆转程度不详。随着有效地抗病毒等病因治疗,早期肝硬化可以逆转这一观点逐渐被临床认可<sup>[28]</sup>。2000年 Wanless 等<sup>[29]</sup>检查了52例肝移植患者的病变肝脏,总结了一系列组织病理学特点,从临床上也同样提出了“肝脏修复复合体”的概念,同时认为“不完全性间隔肝硬化”为肝硬化逆转的结果而非肝硬化进展过程,并列出了依据,直观地反映了肝实质纤维区逆转到正常的外观过程,而且认为许多不完全性间隔肝硬化的例子可能就是肝硬化逆转后的形态。

肝硬化诊断的“金标准”是大体形态学上肝脏表面可见弥漫性结节样改变。在我们的临床中,1例三次腹腔镜下大体形态学检查的乙型肝炎肝硬化代偿期病例显示:肝脏表面弥漫性小结节样改变、致密粗大的纤维组织条索样增生(2004年第1次);经抗病毒及中药抗肝纤维化治疗后,肝脏表面结节消失至光滑、纤维组织也在变疏消散(2005年第2次、2009年第3次)。这说明在肝硬化的适当时期,采用适当的方法也是可以出现肝硬化的逆转表现的。

3.3 我们的观点 肝硬化逆转是指肝硬化的疾病状态向好的方向转化或进展,好转的视角分为病理形态和临床表现两个方面,针对前述肝硬化能否逆转的观点,为了减少争议,统一认识,我们认为肝硬化逆转应该引入广义和狭义的概念。狭义的肝硬化逆转概念是指肝硬化的特征性病理改变(大体形态学的结节或组织学的假小叶)的消失,应该伴有临床症状和体征的消

失,英文可借用“Reversal”。此种临床病例报道目前少见。广义的肝硬化逆转概念既是指肝硬化的特征性病理改变的稳定或缓解、甚至消失(包含了狭义的肝硬化逆转);也指肝硬化患者临床症状、体征及客观检测指标(包括血清学的血常规、生化、凝血时间、肝纤指标等;影像学的超声、CT、MRI等)的稳定或好转,英文可借用“Regression”,目前文献报道肝硬化逆转多数属于此种现象。

因此,从上述概念出发,结合前述肝硬化可逆转与不可逆转的观点及临床实际情况,我们认为:从狭义角度讲,肝硬化的逆转还没见到足够的临床依据;从广义角度讲,肝硬化的逆转是肯定的、客观存在的,除了现有肝硬化逆转的临床报道多属此类外,在临床及相关研究中也大量存在。对于狭义的肝硬化逆转的病例,还需要时间和耐心去观察和期待;对于广义的肝硬化逆转的病例,在临床中已大量地存在,需要系统地、规范地从病理改变及临床表现方面建立指标体系或模型去观察和总结。引用狭义和广义的肝硬化逆转概念的意义及目的在于:有机地统一肝硬化逆转的概念,减少相关工作的争拗,明确努力方向,携手同行、共筑未来。

#### 参考文献

- [1] Laennec RTH. Traite' de l'Auscultation Me'diate, et des Maladies des Poumons et du Coeur. Paris: Chaude; 1819.
- [2] Mallory FB. The Principles of Pathologic Histology. 1st ed. [J]. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1914: 671-677.
- [3] Himsworth HP. Lectures on the liver and its diseases, comprising the Lowell lectures delivered at Boston, Massachusetts, in March 1947. [J]. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1947.
- [4] 张泰和. 肝脏诊断病理学[M]. 江苏: 江苏科学技术出版社, 2005: 139.
- [5] 王吉耀. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 496-497.
- [6] Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis [J]. Gastroenterology 2010, 139(4): 1246-1256.
- [7] Hytioglou P, Snover DC, Alves V, et al. Beyond "cirrhosis": a proposal from the International Liver Pathology Study Group. [J]. Am Clin Pathol 2012, 137: 5-9.
- [8] 李野平, 王岭, 张均倡, 等. 以肝脏大体形态学联合组织学变化探讨中西医结合治疗乙型肝炎硬化的效果[J]. 时珍国医国药. 2013, 24(7): 1738-1741.
- [9] Mallata, Lotersztajn S. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 5. Novel insights into liver fibrosis [J]. Am J Physiol Cell Physiol 2013, 305(8): 789-799.
- [10] Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP. Reversibility of liver fibrosis [J]. Fibrogenesis Tissue Repair 2012, (suppl1): s26.
- [11] 王宝恩. 肝星状细胞与肝纤维化[J]. 中华肝脏病杂志, 2000; 8(4): 197-199.
- [12] Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. [J]. J Hepatol, 2004, 40: 860-867.
- [13] Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis-factor fantasy? [J]. Hepatology 2006, 43(2suppl1): s82-88.
- [14] Cameron GR, Karuraratne WAE. Carbon tetrachloride cirrhosis in relation to liver regeneration. [J]. J Pathol Bacteriol, 1936, 42: 1-21.
- [15] Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. [J]. Lancet, 2008, 371: 838-851.
- [16] Popper H, Elias H, Petty DE. Vascular patterns of the cirrhotic liver. [J]. Am J Clin Pathol, 1952, 22: 717-729.
- [17] Popper H, Udenfriend S. Hepatic fibrosis: correlation of biologic and morphologic investigations [J]. Am J Med, 1970, 49: 707-721.
- [18] 尤金 R. 希氏, 迈克尔 F. 索雷尔. 希氏肝脏病学(原著第九版)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006: 374-375.
- [19] Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, et al. Now there are many (stages) where before there was one: in search of a Pathophysiological classification of cirrhosis [J]. Hepatology, 2010, 51: 1445-1449.
- [20] Friedman SL. 肝纤维化: 肝病领域的新前沿(英文). 首届国际中西医结合肝病学术会议论文汇编, 2005年9月.
- [21] 高春芳, 陆伦根. 纤维化疾病的基础和临床[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 592.
- [22] Bedossa P. Reversibility of hepatitis B virus cirrhosis after therapy: who and why? [J]. Liver Int 2015, 35(suppl1): 78-81.
- [23] 金博. 肝硬化是可以逆转的吗? [J]. 中华临床医师杂志(电子版) 2015, 9(10): 176-179.
- [24] Quinn OS, Higginson J. Reversible and irreversible changes in experimental cirrhosis [J]. Amer J Pathology, 1965, 47: 353-369.
- [25] Perez Tamayo R. Cirrhosis of the liver: a reversible disease? [J]. Pathol Annu, 1979, 14: 183-213.
- [26] Di Vinicius I, Baptista AP, Barbosa Jr AA, et al. Morphological signs of cirrhosis regression. (Experimental observations on carbon-tetrachloride-induced liver cirrhosis in rats) [J]. Pathol Research and Practice, 2005, 201(6): 449-456.
- [27] Patrick Marcellin, Edward Gane, Maria Buti, 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: 468-475.
- [28] Liaw YF. Reversal of cirrhosis: an achievable goal of hepatitis B antiviral therapy [J]. J Hepatol, 2013, 59(4): 880-881.
- [29] Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis [J]. Arch Pathology and Lab Med, 2000, 124: 1599-1607.

(修回日期: 2017-11-25 编辑: 黄育华)