

## • 综 述 •

## 肝纤维化治疗的研究进展

凌清儿<sup>1</sup>综述, 张 戎<sup>2</sup>审校

(1. 南京医科大学第一临床医学院, 江苏 南京 210029; 2. 南京医科大学基础医学院, 江苏 南京 211166)

**[摘要]** 肝纤维化是一种肝损伤后的慢性修复反应。肝纤维化是肝损伤向肝硬化甚至肝癌发展的一个中间环节, 并可以不断进展、叠加, 严重影响患者的生命健康。同时, 由于肝纤维化又无明显的临床症状, 所以肝纤维化的诊断、治疗极其重要。目前, 肝纤维化已经成为该领域的研究重点与热点。该文对目前肝纤维化的治疗进展进行综述。

**[关键词]** 肝纤维化; 肝纤维化诊断; 肝纤维化治疗

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.11.026

**中图法分类号:**R45

**文章编号:**1009-5519(2023)11-1926-06

**文献标识码:**A

**Research progress in treatment of liver fibrosis**LING Qing'er<sup>1</sup>, ZHANG Rong<sup>2</sup>

(1. The First Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China;

2. School of Medicine Basic sciences, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211166, China)

**[Abstract]** Liver fibrosis is a chronic repair reaction after liver injury. Liver fibrosis is an intermediate link in the development from liver injury to liver cirrhosis and even liver cancer. It can continuously be superimposed, which seriously affects the life and health of patients. At the same time, because liver fibrosis has no obvious clinical symptoms, the diagnosis and treatment of liver fibrosis are extremely important. At present, liver fibrosis has become the focus of research and hot spot in this field. This article reviews the treatment progress of liver fibrosis.

**[Key words]** Liver fibrosis; Liver fibrosis diagnosis; Liver fibrosis treatment

肝纤维化是肝脏细胞发生炎症进而发生的创伤修复反应, 创伤处转化为以细胞外基质(ECM)构成的纤维组织且过度沉积的过程。现在国际疾病分类-11(ICD-11)中, 肝纤维化已作为一种独立疾病, 归为DB93.0。肝纤维化直接损害肝脏正常形态, 破坏肝脏的正常结构。一方面, 肝纤维化使肝脏内血管受压出现扭曲, 闭锁, 动、静脉短路吻合, 导致门静脉血管阻力增大, 形成门静脉高压, 造成脾肿大、腹腔积液生成和食管胃底静脉曲张, 上消化道曲张静脉会有破裂出血隐患; 另一方面, 肝纤维化使正常肝细胞之间的血液微循环通道变得狭窄, 导致血液流动障碍, 影响肝细胞血液的正常供应, 肝脏受损细胞不易修复甚至加重损伤, 最后导致功能正常的肝细胞愈来愈少, 直至肝细胞死亡、肝功能衰竭<sup>[1]</sup>。

肝纤维化可以不断进展叠加, 并引起肝小叶结构紊乱, 形成假小叶结构即肝硬化, 严重影响到患者的生命健康。肝纤维化程度越高, 其危险程度越大。肝纤维化作为慢性肝病向肝硬化发展的中间环节, 已成为肝病者发病和死亡最重要的决定因素。而且肝纤维化程度越严重, 肝癌发生率越大, 肝纤维化与肝

癌存在很强的相关性, 同时增加肝癌患者抗肿瘤治疗后发生并发症的风险, 甚至存在死亡风险<sup>[2]</sup>。

目前, 大量的动物模型试验和临床研究形成广泛认可, 肝纤维化是一个动态的过程, 通过适当的治疗及生活方式的调节, 可减轻甚至被逆转、痊愈<sup>[3]</sup>。而肝纤维化发展到中晚期肝硬化, 一般认为就不可逆转。但目前尚不清楚发展至不可逆性肝纤维化的确切时间点。

我国肝病研究奠基人之一、肝纤维化专家王宝恩教授曾提出, 必须重视抗肝纤维化治疗的依据, 抗病毒治疗有效的肝病者, 即使是无炎症因素的存在, 但因炎症已被激活肝星状细胞, 将会导致肝纤维化自行不断延续<sup>[4]</sup>。

**1 肝纤维化的诊断和评估**

肝纤维化由于无明显临床症状, 往往容易被忽略, 更增加了早期诊断的难度。我国《肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)》指出:“识别和定量肝纤维化动态评估是判断病情、决定治疗、随访疗效、评估预后的关键环节, 具有非常重要的临床意义。”

肝脏活组织病理学检查是诊断和评估肝纤维化

的“金标准”，在《肝纤维化诊断和治疗共识(2019 年)》中明确指出，肝纤维化的临床诊断可应用 Scheuer 或 Metavir 肝活检评分系统，前后病例对照疗效的评估大多建议应用 Ishak 肝活检评分系统。但肝活检不是一个完美的“金标准”，因为肝纤维化分布异质化，活检标本客观存在抽样误差，对活检标本要求高且难以操作，还存在观察者差异误差，更重要的是肝活检是有创检查，带有感染、损伤等次生风险，甚至是可能危及患者生命的并发症。因为肝活检确实存在一定的难度和局限，所以非侵入性无创检测可以作为诊断和评估肝纤维化的理想指标<sup>[5]</sup>。根据肝纤维化发生、减轻、逆转的新分子观点及抗纤维化靶点的新发现，不断有研究创建、发展非侵入性无创检测方法并得到临床验证。

临床上应用较多的弹性成像技术中，瞬时弹性成像技术(TE)技术因其简易、安全、快速、适用性广，已被我国《瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018 年版)》推荐为评估慢性乙型肝炎(CHB)、慢性丙型肝炎(CHC)、成人非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者肝纤维化程度的重要方法。LIMA 等<sup>[6]</sup>研究表明，TE 技术在血吸虫性肝纤维化的诊断中也是有效的。而根据我国《二维剪切波弹性成像评估慢性乙型肝炎肝纤维化临床应用指南》推荐，二维剪切波弹性成像(2D-SWE)诊断 CHB 肝纤维化的效能优于血清学指标，甚至比 TE 更高。《2017 年欧洲超声医学和生物学联合会肝脏弹性超声临床应用指南和建议》推荐，对于 CHC 患者，2D-SWE 可作为一线评估肝纤维化的方法，其排除肝硬化的效果最好。与 2D-SWE 技术相比，TE 技术拥有更大的取样区，可判断肝脏整体的纤维化情况，可获得更高、更客观的诊断效能。因此，该技术有望成为肝纤维化无创检测诊断的首选方法，值得临床推广应用。

肝纤维化血清学标记物有直接和间接标记物，前者与肝纤维化分期呈良好的正相关，反映了肝纤维化的病理生理过程，在一定程度上有助于早期诊断和动态监测，后者不能准确反映肝纤维化程度，其反映的是肝纤维化对机体的影响，往往出现在已经是晚期肝纤维化病患中。当前，肝纤维化血清学标记出现了基因、蛋白等新的标记物。但临床上尚缺乏血清特异性肝纤维化诊断指标，仍然是以不同组血清标记物的联合检测评估为主<sup>[7]</sup>。较简单且有临床应用价值的主要有天冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数(APRI 指数)和 FIB-4 指数(FIB-4)。美国肝病研究协会(AASLD)推荐将 NAFLD 纤维化评分(NFS)、FIB-4 指数及肝脏硬度值(LSM)作为评估 NAFLD 患者肝纤维化进展的指标。DING 等<sup>[8]</sup>利用国际标准化比值(INR)、血小板计数(PLT)等临床常规指标建立了

INPR 模型，与 APRI、FIB-4 相比有相似的预测效果，对晚期纤维化和肝硬化有更好的预测能力，且计算准确，易于临床实施。

当前，肝纤维化的临床诊断和评估，广泛采取了影像技术和血清学标志物的联合检测，这不仅能解决肝病动态监测的困境，更提高了肝病诊断的特异性和准确性。虽然影像技术、血清学标志物技术现常用于肝纤维化诊断的第一线检测，但是当对复杂疾病的病理诊断评估，或在使用非侵入性无创检测纤维化时临床症状和程度诊断评估存在差异时，肝活检仍是需要进行的检测手段。

## 2 肝纤维化治疗

迄今为止，临床上尚无特异有效的抗肝纤维化治疗方法，现肝纤维化治疗主要包括肝纤维化病因治疗、抗肝纤维化治疗和抗肝纤维化靶标治疗。

### 2.1 肝纤维化病因治疗

针对原发病治疗的病因治疗是肝纤维化治疗目前最重要的有效手段，也是肝纤维化治疗首要的对策和手段。引起肝纤维化的病因很多，在我国以病毒性肝炎(乙型肝炎和丙型肝炎)为主。

慢性乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)主要使用抗病毒治疗策略：恩替卡韦(ETV)、替诺福韦酯(TDF)和替诺福韦(TAF)3 种抗病毒药物已成为美国肝病研究协会和欧洲肝脏研究协会(EASL)推荐用于乙型肝炎的唯一口服疗法，2017 年欧洲肝病协会(EASL)指南和 2018 年美国肝病研究学会(AASLD)指南已经增加了富马酸酚替诺福韦(TAF)作为首选乙型肝炎治疗，而不是 TDF、ETV 和聚乙二醇干扰素。多烯磷脂酰胆碱胶囊与 ETV，联合治疗乙型肝炎效果良好，且能促进肝功能恢复，有效降低炎症细胞因子水平，且安全性高，值得推广<sup>[9]</sup>；丙型肝炎的抗病毒治疗，在过去 30 多年里经历了从干扰素到口服直接抗病毒药物治疗的突破性进展。最近 AASLD 更新发展了一种治疗慢性丙型肝炎的简化方法，建议使用索伐他韦、维帕他韦 12 周<sup>[10]</sup>。

NAFLD 或非酒精性脂肪性肝病(NASH)是当今世界范围内肝纤维化的主要原因。虽然基础研究大大提高了对分子疾病发病机制的认识，但目前治疗纤维化的选择仍然有限。在其晚期阶段，肝移植往往仍然是唯一的治疗方法。减肥、运动、健康饮食等生活方式的改变是预防和治疗 NAFLD 纤维化的基础。在酒精性肝病(ALD)方面，戒酒是治疗的关键。现有研究表明，糖皮质激素单独使用或与抗氧化剂联合使用有助于降低酒精性肝炎。此外，许多临床研究还发现，顺胆酸、美他多辛等能预防脂肪变性、调节天然免疫反应、针对微生物体或促进肝再生的药物，成为治疗酒精性肝炎治疗新靶点<sup>[11]</sup>。

对于肝脏自身免疫性肝炎的治疗,由激素单独或联合噻嗪类似物硫唑嘌呤是推荐的第一线药物治疗。对于药物不完全反应或不耐药的人,考虑使用二线疗法,如霉酚酸酯<sup>[12]</sup>。

在血色素沉着症的情况下,过量的铁可以通过定期的静脉血切除或铁螯合疗法<sup>[13]</sup>。另外,目前血吸虫病肝纤维化使用吡嗪异喹啉衍生物吡嗪酮治疗,而一些迫切需要的疫苗目前正处于不同的临床发展阶段,尚未被公众接受<sup>[14]</sup>。一些与转化生长因子- $\beta$ 途径相关的基因多态性被发现与血吸虫病的严重纤维化有关<sup>[15]</sup>。

虽然通过有效的病因治疗,部分肝纤维化可以减缓甚至逆转,但也有些肝病目前缺少病因治疗方法,如自身免疫性肝炎(AIH)和原发性胆汁性胆管炎(PBC)等自身免疫性肝病无法消除病因,某些遗传代谢性肝病也不能对因治疗,所以病因治疗并不能完全治疗肝纤维化。因此,需要有效的抗肝纤维化治疗。

**2.2 抗肝纤维化治疗** 抗肝纤维化治疗,目前主要包括肝细胞保护和抗氧化治疗。

**2.2.1 抑制肝脏炎症药物** 甘草酸类制剂,是当前用于抗炎保肝治疗的一线药物之一,具有类似糖皮质激素的非特异性抗炎作用,可改善肝脏生物化学指标、肝组织炎症和纤维化。有研究表明,甘草酸类制剂在抗严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)药物性肝损伤治疗中,具有临床疗效和安全性<sup>[16]</sup>。

熊去氧胆酸具有抗炎、促进胆汁分泌和抗凋亡的作用,是治疗原发性胆汁性胆管炎的主要药物,可改善肝纤维化。有研究用固定化脂肪酶 B 进行了与甘油的酯化反应,催化合成熊去氧胆酸单甘酯,解决了熊去氧胆酸溶解性较差、不完全吸收的问题<sup>[17]</sup>。

目前,有研究表明,小剂量奥贝胆酸与高剂量熊去氧胆酸(UDCA)和其他胆汁酸药物治疗 NAFLD 相比,具有更多的优势和探索价值,也有望成为药物设计的靶点<sup>[18]</sup>。但由于有严重肝损伤的风险,美国食品药品监督管理局(FDA)限制奥贝胆酸用于伴有晚期肝硬化的 PBC 患者。

近年来,己酮可可碱获得临床证实,通过抗炎、抗纤维化作用及改善肝脏血流,同时与皮质类固醇联合作用,降低重度酒精性肝炎患者短期死亡风险,对肝脏有一定的保护作用。其药理机制与其他抑制肝炎药物明显不同,有相互补充作用,所以己酮可可碱联合其他抑制肝炎药物使用或是目前抗肝纤维化治疗可选方案之一。

以上这些药物在动物实验中虽然显示有较好的抗肝纤维化作用,但人体研究数据尚有限,有待进一步深入研究。

**2.2.2 中药治疗** 目前,临床上直接治疗肝纤维化

的特效西药还未问世,临床上广泛应用的主要是中药治疗,我国已经开发上市了几种专治肝纤维化的中成药。

**2.2.2.1 复方鳖甲软肝片** 该药是中国国家食品药品监督管理局(SFDA)批准的首个抗肝纤维化药物。大量临床验证其具有确切的、较显著的慢性乙型肝炎、肝纤维化及早期肝硬化的治疗效果,安全性高。

**2.2.2.2 扶正化瘀片** 该药通过扶助正气和活血化瘀抗肝纤维化,目前在成功完成 FDA 的 II 期临床试验之后,开始推进最后 III 期的试验研究,可以说得到国际最高标准及世界肝病权威的认可。近年来,扶正化瘀片的研究较为充分,有发现长期服用可以使 80% 以上患者的肝纤维化不再进展,其中约 50% 的患者肝脏硬度有不同程度的逆转软化,可以明显增加肝硬化患者的 5 年生存率<sup>[19]</sup>。还有研究观察到扶正化瘀方不仅对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的肾功能无损害,相反还可以对肝功能有一定的保护作用<sup>[20]</sup>。

**2.2.2.3 安络化纤丸** 该药由著名老中医刘玉珍、刘墨林教授等共同研制。研究表明,安络化纤丸能改善肝功能,降低肝组织匀浆 TIMP-1 的浓度及血清透明质酸(HA),层粘连蛋白(LN)、PCIE、IV 型胶原(IV-C)的水平,达到抗纤维化作用<sup>[21]</sup>。

**2.2.2.4 肝爽颗粒** 该药是中华中医药学会肝胆病分会推荐用于肝纤维化、肝硬化(肝郁脾虚夹湿热血瘀证)患者,具有抗纤维化、延缓患者病情发展的作用。

现大量研究集中表明,中药复方联合 ETV、替比夫定、阿德福韦、拉米夫定、熊去氧胆酸等药物治疗,与单用抗病毒炎症药物相比,序贯应用在减轻肝脏炎症症状,延缓、逆转肝纤维化方面具有更显著的效果,而且均表现出良好的安全性,无严重不良事件发生<sup>[22]</sup>。另一方面,虽然中药复方成分丰富可以带来多层次、多靶点的治疗功效,但是在标准化、有效成分及其药理机制循证方面的研究广度和深度还存在不足和欠缺,客观上限制了中药复方的世界性推广。尽管如此,中药复方在抗肝纤维化治疗方面已表现出不可替代的重要优势。

**2.2.3 使用抗氧化剂** 活性氧(ROS)的增加是肝脏炎症和纤维化的主要驱动因素。在正常情况下,许多重要的信号过程都需要活性氧,影响细胞增殖,促进其凋亡,并帮助吞噬活性细胞破坏和消除病原体。ROS 产生与降解的不平衡在肝纤维化的发病机制中起着重要作用,针对细胞氧化应激升高的治疗干预应该有利于肝纤维化的治疗。

因此,早期使用抗氧化剂可显著减少 ROS 的产生,同时 ROS 在促进自噬激活过程中起关键作用,阻止肝星状细胞(HSC)活化过程中的自噬体和自噬通

量的产生,从而起到抗纤维化的作用<sup>[23]</sup>。线粒体功能障碍、内质网应激和 NOX/TLR 激活已被证明是氧化应激的重要产生者。抑制这些靶点可能直接或间接地缓解氧化应激,从而阻止纤维化的进展。

现大多数抗氧化剂来自中草药,在预防和在某些情况下恢复肝纤维化方面是有效的。水飞蓟宾是水飞蓟素的主要活性成分,是研究最广泛、具有重要抗氧化作用的植物药物之一。水飞蓟宾治疗肝硬化可改善抗氧化状态,逆转纤维化,促进再生。水飞蓟素是牛奶蓟的浓缩提取物,长期以来一直被用作肝病的治疗方法。有研究表明,水飞蓟素包被的金纳米颗粒可降低下调肝损伤大鼠中纤维化标志物  $\alpha$ -SMA 的表达,并可下调 HSC 和库普弗细胞,进而减轻四氯化碳 (CCl<sub>4</sub>) 诱导的肝损伤<sup>[24]</sup>。

**2.3 抗肝纤维化靶标** 近年来,随着人们对肝纤维化的重视,以及对其发生发展机制的认知深入,越来越多的潜在药物作用靶点被发现。

**2.3.1 抑制细胞外基质(ECM)蛋白靶标** 肝纤维化的标志是细胞外基质 ECM 的表达和沉积增多。胶原蛋白是 ECM 的主要成分, I 型胶原在正常肝脏中所占比例很少,但肝纤维化形成时, I 型胶原迅速增加,成为硬化的主要间质。而纤维化中最常见、也最具特征性的改变是胶原的沉积增加,尤其是纤维胶原<sup>[25]</sup>。在敲除胶原蛋白 I (Colla1) 基因的小鼠中,证实 Colla1 是肝纤维化的有效靶标,其抗纤维化作用与脂质复合物诱导的治疗相似,抑制的 I 型胶原合成并具有良好的抗炎作用<sup>[26]</sup>。盘状结构域受体(DDR<sub>s</sub>)是一种新型的受体酪氨酸激酶(RTK)亚家族,也是一种胶原受体,可与多种胶原特异性结合。以 DDR<sub>s</sub> 为靶点,阻断 DDR<sub>s</sub> 与胶原的相互作用或空间上阻断受体激活所需的构象变化,可影响肝的纤维化过程<sup>[27]</sup>。

整合素(又称整联蛋白)是一种介导细胞和其外环境(如 ECM)连接的跨膜受体。有研究表明,  $\alpha$ v $\beta$ 1 整合素是肝纤维化的主要驱动因子,是一种潜在的纤维化生物标志物,在纤维化疾病中是一个很有前景的靶点。整合素拮抗剂作为一种有效的、直接解决纤维化的抗纤维化药物,可以说是抗纤维化的重要概念,但其机制及临床有效性仍然需要从人体疾病样本中获得更多的数据支持<sup>[28]</sup>。

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)是调节代谢相关脂肪性肝病(MALFD)发病首要环节-脂质代谢紊乱和糖代谢的关键性受体,在 MALFD 的发病中具有重要作用。因此,靶向 PPAR 可能是抗肝纤维化的一种新的治疗方法<sup>[29]</sup>。

**2.3.2 抑制肝星状细胞(HSC)活化靶标** HSC 在纤维化反应中发挥关键作用,因此灭活活化的 HSC 可能是一种潜在的纤维化治疗方法。实现药物安全

高效的递送,降低药物脱靶的不良反应,是治疗肝纤维化药物和载体开发的重要策略。

研究发现,过氧化氢诱导克隆基因-5(Hic-5)高表达于活化的 HSC,通过下调 Smad7 加速肝纤维化进程。可见 Hic-5 是一种治疗靶标,也是活化 HSC 的潜在标志物<sup>[30]</sup>。同时 Hic-5 基因通过敲除抑制核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)/p65 的表达,抑制 HSC 的活化,缓解 CCl<sub>4</sub> 诱导的小鼠肝纤维化,进一步为 Hic-5 及其下游 NF- $\kappa$ B/p65 作为肝纤维化治疗靶点提供了一定的理论依据<sup>[31]</sup>。

有研究发现,合成 6-磷酸甘露糖修饰的白蛋白 M6P-HSA,并将甘草次酸(GA)偶合到该载体得到 GA-HSA-M6P,证实在体外其可以特异性地与 HSC 结合,同时证实以 M6P 为载体,将药物靶向释放到 HSC 可行<sup>[32]</sup>。利用 M6P 实现化学药物的肝靶向递送的研究现较为常见。己酮可可碱、胶霉毒素、多柔比星等药物都在 M6P 介导下实现了肝靶向的成功递送<sup>[33]</sup>。同时有研究表明,将 M6P-HSA 与肾素-血管紧张素 1 型受体(AT1 受体)拮抗剂结合形成 M6P-HSA-AT1 受体拮抗剂, M6P-HSA-AT1 受体拮抗剂靶向作用于 HSC 表面,通过 AT1 受体,减少 HSC 中细胞间黏附分子-1 和 IL-8 的表达,从而减缓 HSC 的活化,最终实现肝纤维化治疗<sup>[34]</sup>。目前,最常用的 AT1 受体拮抗剂为氯沙坦。

环状 RNA(circRNA)在肝纤维化、HSC 的活化及肝细胞微环境的变化过程中发挥重要的调控作用。有研究发现,FBXW4 这一新的环状 RNA,通过靶向 miR-18b-3p、FBXW7 轴,可抑制 HSC 的活化、增殖和诱导凋亡,减轻肝纤维化损伤,具有抗炎作用,是一种潜在的肝纤维化治疗的生物标志物<sup>[35]</sup>。有研究证明,胸腺素  $\beta$ 4(T $\beta$ 4)通过 PI3K/AKT 途径,影响 RNA-0067835 的表达,进而调节肝纤维化的进展,表明 crRNA-0067835 可能成为肝纤维化患者的潜在治疗靶点<sup>[36]</sup>。

近期,中山大学蒋先兴团队研究合成并报道了一种基于脂联素的激动剂 JT003,其可以有效地改善高脂饮食诱导的 NASH 小鼠的胰岛素抵抗,并抑制 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化中的 HSC 活化,为开发以 AdipoRs 为基础的抗肝纤维化药物提供了药理和生物学基础<sup>[37]</sup>。

**2.3.3 趋化因子活性的治疗** 趋化因子及其受体系统控制细胞的定向迁移,在病原体的感染与清除、炎症反应、细胞及器官的发育、创伤的修复等方面发挥着重要作用,趋化因子拮抗剂可封闭趋化因子和趋化因子受体的结合,是目前治疗各类炎症等疾病的热门靶点。

现在有充分的证据表明,趋化因子及其受体是肝

脏疾病的发病机制和预后的重要决定因素,同时作为肝纤维化中枢调节因子,在肝纤维化的进展和消退中起着至关重要的作用<sup>[38]</sup>。因此,目前对抑制趋化因子活性的策略进行了深入研究。典型的是,双特异性 CC 基序趋化因子受体 2/5(CCR2/CCR5)拮抗剂被相关实验和临床证明能阻止脂肪积累、库普弗细胞活化、单核细胞募集、HSC 活化和纤维化<sup>[39]</sup>。

### 3 结语与展望

肝纤维化是肝损伤向肝硬化甚至肝癌发展的一个中间环节。同时,由于肝纤维化又无明显的临床症状,所以肝纤维化的诊断、治疗极其重要。病因治疗是肝纤维化的基础疗法,而中药治疗研究已取得了巨大进展。但在大多数情况下,一方面抗纤维化药物临床应用的循证受到阻碍,另一方面肝纤维化诊断精准性还有距离,治疗肝纤维化给药也无法实现特异性靶向,还有如自身免疫性肝病和遗传代谢性肝病尚缺乏明确的治疗方法。因此,促进肝纤维化形成和逆转肝纤维化的靶点,特别是在炎症细胞因子、纳米粒子方面的新兴药物上仍然需要进行更加深入的研究。

### 参考文献

[1] 徐列明. 肝纤维化,治疗有术需重视[J]. 肝博士, 2018(5):32-33.

[2] BERTUCCIO P, TURATI F, CARIOLI G, et al. Global trends and predictions in hepatocellular carcinoma mortality[J]. J Hepatol, 2017, 67(2):302-309.

[3] 王晨,曹裕,诸葛宇征. 肝纤维化的逆转及临床诊断研究进展[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(9): 645-648.

[4] 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.

[5] 张悦,栗兴洋,谢静怡,等.《欧洲肝病学会临床实践指南:评估肝脏疾病严重程度及预后的无创检测(2021年更新)》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(11):2550-2554.

[6] LIMA L M, LACET C M, PARISE E R. Evaluation of hepatic fibrosis by elastography in patients with chistosomiasis mansoni[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2020, 114(7):531-537.

[7] BARR R G, WILSON S R, RUBENS D, et al. Update to the society of radiologists in ultrasound liver elastography consensus statement [J]. Radiology, 2020, 296(2):263-274.

[8] DING R, ZHENG J, HUANG D, et al. INR-to-platelet ratio (INPR) as a novel noninvasive index for predicting liver fibrosis in chronic hepa-

titis B[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(5):1159-1166.

[9] 张玉华,秦建增,杜世奇. 多烯磷脂酰胆碱胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的疗效及对炎症因子的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(4): 35-37.

[10] 冯倩嫦,张春兰,李凌华,等. 索磷布韦维帕他韦治疗慢性丙型肝炎的真实世界研究[J]. 肝脏. 2021, 26(6):606-610.

[11] Mitchell M C, Kerr T, Herlong H F. Current management and future treatment of alcoholic hepatitis[J]. Gastroenterol Hepatol, 2020, 16(4):178-189.

[12] TANAKA A. Autoimmune Hepatitis:2019 Update [J]. Gut Liver, 2020, 14(4):430-438.

[13] MURPHREE C R, NGUYEN N N, RAGHUNATHAN V, et al. Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis[J]. Vox Sang, 2020, 115(4):255-262.

[14] MCMANUS DONALD P, BERGQUIST R, CAI P F, et al. Schistosomiasis—from immunopathology to vaccines. [J] Semin Immunopathol, 2020, 42(3):355-371.

[15] DESSEIN H, DUFLOT N, ROMANO A, et al. Correction to: Genetic algorithms identify individuals with high risk of severe liver disease caused by schistosomes[J]. Hum Genet, 2020, 139(6/7):821-831.

[16] TIAN X, GAN W F, NIE Y S, et al. Clinical efficacy and security of glycyrrhizic acid preparation in the treatment of anti-SARS-CoV-2 drug-induced liver injury:a protocol of systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2021, 11(7):e051484.

[17] ZAPPATERRA F, COSTA S, SUMMA D, et al. Glyceric prodrug of ursodeoxycholic acid (UDCA):Novozym 435-catalyzed synthesis of UDCA-monoglyceride[J]. Molecules, 2021, 26(19):5966.

[18] 陈立新,林创珍,郁冰清,等. 奥贝胆酸治疗非酒精性脂肪肝的疗效和机制——胆汁酸药物的利和弊[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(8):756-761.

[19] 徐列明. 肝纤维化,治疗有术需重视[J]. 肝博士, 2018(5):32-33.

[20] 景菲,邢枫,范海纳,等. 扶正化瘀片对 COVID-19 患者肺部炎症的临床疗效[J/OL]. 中国实验

- 方剂学杂志, (2022-07-01) [2022-06-22] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20220318.1717.004.html>.
- [21] 王林, 卢玮, 高玉华, 等. 安络化纤丸对肝纤维化大鼠肝组织基质金属蛋白酶及其抑制物表达的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(4): 267-273.
- [22] LI H. Advances in anti hepatic fibrotic therapy with traditional Chinese Medicine Herbal Formula[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 251: 112442.
- [23] LAI C Y, CHENG S B, LEE T Y, et al. Possible synergistic effects of glutathione and C-reactive protein in the progression of liver cirrhosis[J]. Nutrients, 2018, 10(6): 678.
- [24] KABIR N, ALIH, ATEEQ M, et al. Silymarin coated gold nanoparticles ameliorates ccl4-induced hepatic injury and cirrhosis through down regulation of hepatic stellate cells and attenuation of Kupffer cells[J]. RSC Advances, 2014, 4(18): 9012-9020
- [25] ROEB E. Matrix metalloproteinases and liver fibrosis (translational aspects)[J]. Matrix Biol, 2018, 123(68/69): 463-473.
- [26] TAO R, FAN X X, YU H J, et al. MicroRNA-29b-3p prevents schistosoma japonicum-induced liver fibrosis by targeting COL1A1 and COL3A1[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(4): 3199-3209.
- [27] FOWLER A J, HEBRON M, MISSNER A A, et al. Multikinase Abl/DDR/Src inhibition produces optimal effects for tyrosine kinase inhibition in neurodegeneration[J]. Drugs R D, 2019, 19(2): 149-166.
- [28] SYEDIA R, RAHMAN A, ROPER I, et al. Integrins as a drug target in liver fibrosis[J]. Liver Int, 2022, 3: 507-521.
- [29] 刘应莉, 王艳荣, 张秋瓚. 肠道菌群-过氧化物酶体增殖物激活受体信号通路及其在代谢相关脂肪性肝病发病中的作用研究进展[J]. 陕西医学杂志, 2021, 9(50): 1166-1169.
- [30] LEI X F, FU W, KIM-KANEYAMA J R, et al. Hic-5 deficiency attenuates the activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis through up-regulation of Smad7 in mice[J]. J Hepatol, 2015, 64(1): 110-117.
- [31] 杨大银, 杜毅超, 谭鹏, 等. Hic-5 基因敲除对 NF-B/p65 表达及 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化小鼠模型的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2483-2488.
- [32] 张其胜, JOHN M L, 张健, 田庚元, 等. 甘草次酸靶向肝星状细胞治疗肝纤维化的体内研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(9): 664-667.
- [33] 靳雯臻. M6P-HSA 修饰苦参碱固体脂质纳米粒构建及其肝靶向递送研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2021.
- [34] MORENO M, GONZALO T, KOK R J, et al. Reduction of advanced liver fibrosis by short-term targeted delivery of an angiotensin receptor blocker to hepatic stellate cells in rats[J]. Hepatology, 2010, 51(3): 942-952.
- [35] CHEN X, LI H D, BU F T, et al. Circular RNA circFBXW4 suppresses hepatic fibrosis via targeting the miR-18b-3p/FBXW7 axis[J]. Theranostics, 2020, 10(11): 4851-4870.
- [36] ZHU L, REN T, ZHU Z, et al. Thymosin- $\beta$ 4 mediates hepatic stellate cell activation by interfering with circRNA-0067835/miR-155/FoxO<sub>3</sub> signaling pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(3): 1389-1398.
- [37] XU H, ZHAO Q, SONG N, et al. AdipoR1/AdipoR2 dual agonist recovers nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis via endoplasmic reticulum-mitochondria axis[J]. Nat Commun, 2020, 11: 5807.
- [38] MARRA F, TACKE F. Roles for Chemokines in Liver disease[J]. Gastroenterology, 2014, 147(3): 577-594.
- [39] AMBADE A, LOWE P, KODYS K, et al. Pharmacological Inhibition of CCR2/5 Signaling prevents and reverses alcohol-Induced liver damage, steatosis, and inflammation in mice[J]. Hepatology, 2019, 69(3): 1105-1121.

(收稿日期: 2022-07-23 修回日期: 2023-01-13)