

肝包虫囊肿周围纤维囊壁病理结构的再认识

彭心宇, 吴向未, 张示杰, 牛建华

彭心宇, 吴向未, 张示杰, 牛建华, 石河子大学医学院第一附属医院普外一科, 新疆地方与民族高发性疾病省部共建教育部重点实验室
新疆维吾尔自治区 832008
国家自然科学基金资助项目, No. 30260108
新疆生产建设兵团科研攻关课题, No. NKB01SDXNK30YX
彭心宇, 男, 1959-01-06 生, 湖南省祁东县人, 汉族, 1989 年武汉同济医科大学外科学硕士毕业, 教授, 主要从事普通外科, 专于肝胆胰疾病临床研究。
项目负责人: 彭心宇, 832008, 新疆维吾尔自治区, 石河子大学医学院第一附属医院普外一科. pengxy2000@yahoo.com
电话: 0993-2859449 传真: 0993-2859443
收稿日期: 2005-01-10 接受日期: 2005-01-20

摘要

肝包虫病又称肝棘球蚴病, 是畜牧地区的地方性流行性寄生虫病。肝包虫病有两种类型, 一种是细粒棘球蚴引起的细粒棘球蚴病, 亦称肝囊性包虫病; 另一种是泡状棘球蚴感染所致的泡状棘球蚴病, 前者多见。目前药物治疗肝囊性包虫病尚不确切, 确诊后需手术治疗。在外科实践中发现, 肝包虫囊肿周围纤维性囊壁中, 肝包虫外囊与肝实质间还存在着—层新的膜样纤维结构, 外囊与此膜之间有一新的潜在可分离间隙, 沿此间隙可完整摘除包虫囊肿及外囊, 这是传统理论所不能解释的。通过病理组织学、免疫组织化学及分子生物学等技术, 证实了这层新的膜样纤维结构的存在, 并初步对肝包虫囊肿周围纤维囊壁病理结构形成机制提出了新的认识。

关键词: 肝色虫病; 囊肿; 纤维囊壁

彭心宇, 吴向未, 张示杰, 牛建华. 肝包虫囊肿周围纤维囊壁病理结构的再认识. 世界华人消化杂志 2005;13(3):276-279
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/276.asp>

0 引言

肝包虫病 (hepatic hydatid disease) 是人类感染棘球绦虫的幼虫所致的疾病, 故又称肝棘球蚴病, 是一种严重危害人类健康和畜牧业发展的人畜共患寄生虫病, 临床以细粒棘球蚴病最为常见。新疆是高发区^[1]。近年来随着诸多因素的影响, 包虫病已成为全世界流行性疾病, 并带来了世界范围的公共卫生和经济等一系列问题。业已引起了国内外医疗卫生行业的高度重视, 因为该病的预防难度极大, 临床治疗显得尤为重要。由于受传统肝包虫囊肿周围纤维囊壁病理理论的束缚, 近年来, 在一些国家开展的肝包虫外囊完整切除这一根治性术式无法普及。实践中发现, 肝包虫囊肿周围纤维囊壁分层的现象是传统理论所不能解释的, 显然有必要重新认识肝包虫囊肿周围纤维囊壁病理结构。

1 肝包虫病外科治疗现状

目前尚无有效药物治疗肝包虫病, 故外科手术治疗仍为首选^[2-3]。传统的内囊摘除术在肝包虫病的治疗上有着很重要的历史地位, 它具有操作简单、安全、便于开展等许多优越之处, 但同时也存在许多不足之处, 主要有术后复发率、残腔并发症高和术中发生过敏等。由于目前尚无既能杀死包虫头节又不损伤机体和周围健康肝组织的有效制剂, 因此, 在内囊摘除的过程中, 难免出现包虫头节的外溢和残留, 这是术后复发率高的主要原因, 各家报道在 4.5-20.2%^[4-7]。此外, 残腔由一层致密的纤维组织构成, 其抗感染和愈合能力远不及健康肝组织, 加之常伴有胆漏, 必然导致很高的残腔并发症 (10.8-65.8%)^[5, 8-9], 如残腔感染、积液、胆漏等, 术后患者长期带管引流, 极大地影响了手术的疗效和患者术后的生存质量。再次, 术中包虫液外溢会引起过敏性休克, 甚至死亡。经皮穿刺介入手段同样也存在剖腹内囊摘除术所存在的问题, 极大地影响了肝包虫患者的疗效和生存质量。

随着医学的发展和肝脏外科技术的提高, 肝切除术技术日益普及, 手术并发症和死亡率已明显降低。针对肝包虫内囊摘除术所存在的问题, 近年来提出应用肝切除技术一次完整切除包虫内外囊的“根治性手术”的概念^[10], 但对于肝脏的良性疾病是否有必要行肝切除各家意见不一。因此, 有人提出在有条件地区可行肝切除术, 无条件的地区行内囊摘除术。为了尽可能多保留正常肝组织, 有人又提出肝包虫囊肿完整切除术 (即紧靠包虫外囊壁完整切除), 他即解决了术后复发、并发症两大难题也避免了术中过敏的问题, 但增加了手术的难度和风险, 因其肝脏创面往往大于常规肝切除术; 同时, 也增加了损伤被挤压在外囊周围的肝内重要管道的风险, 增加术后并发症 (17.1-19.7%) 及死亡率 (1-2%)^[11-13]。

可见, 肝包虫病外科治疗的方法很多, 且各有利弊。内囊摘除术及一些“微创术式”有高复发、高残腔并发症的不足, 但操作简单、手术风险低; 而“根治性术式”很好地解决了复发、残腔并发症问题, 却增加了手术难度和风险。因此, 寻找一种低复发、低残腔并发症且操作简单、安全的手术方法成为目前肝包虫病治疗的主要研究课题之一。

自1999年开展了肝包虫根治性手术, 在实践中发现, 在肝包虫外囊与肝实质间还存在着一层新的模样纤维结构—“外膜”, 外囊与“外膜”间有一新的潜在可分离间隙, 沿此间隙可完整摘除外囊—“肝包虫外膜内完整摘除术”^[14]. 该术式从根本上解决了包虫病复发和残腔并发症的问题, 而且最大程度地减少了手术对肝实质的损伤并降低了手术的风险. 上述发现是传统理论不能解释的.

2 肝包虫囊肿周围纤维囊壁形成机制的传统观点

目前, 对肝包虫囊肿周围纤维囊壁形成机制的认识观点略有差异. 吴少廷^[15]认为“细粒棘球蚴寄生定位于肝脏后, 发育成囊肿, 并不断增大, 挤压周围肝实质致成纤维细胞不断增生, 逐渐形成胶原纤维和纤维包膜即外囊, 外囊是肝实质纤维化的结果”. Farrokh^[16]认为“外囊是一层被挤压的非上皮细胞化的纤维组织, 他与周围肝实质之间无解剖性分离间隙”. 顾树南^[17]提出, “细粒棘球蚴寄生定位于肝脏后, 由于人体免疫功能及肝脏的屏蔽作用, 在棘球蚴周围的局部组织首先发生异物反应, 炎性细胞包括嗜酸性粒细胞, 浆细胞及多核巨细胞浸润渗出, 由新生的成纤维细胞形成纤维结缔组织包膜, 包裹在棘球蚴周围, 形成外囊, 这种纤维性的外囊与所寄生的肝脏组织无明显的分界不能分开. 外囊壁并非虫体, 而是人体脏器组织发生局部纤维化所形成的屏壁”. Milicevic^[18]认为肝包虫囊肿的外囊来源于宿主器官组织, 内部包裹着血管及一些小的胆管, 外层为挤压萎缩的肝细胞. 他与周围肝实质之间无明确界线, 故外囊切除是非常困难的.

上述观点均支持外囊是人体防御反应和肝实质纤维化的结果, 按此理论可推断: (1) 肝实质移行至上外囊为逐渐纤维化的过程, 肝实质与外囊是不可分的. (2) 当包虫突出肝表面后, 肝表面外的包虫外囊将失去肝实质的不断纤维化作用, 也将失去大部分来自于肝实质的营养供应, 突出肝表面的包虫外囊囊壁应比肝实质内包虫外囊囊壁生长慢且壁薄. 然而, 我们观察到的现象却恰恰相反: (1) 外囊与肝实质间存在另一层纤维结构即“外膜”, 且外囊与“外膜”的移行为突变, 分界明确并可分离. (2) 突出肝表面的包虫外囊仍在继续生长且厚度与肝实质内的外囊相当. 此外, 我们还观察到其他脏器(如腹腔包虫, 脾包虫等)的包虫外囊结构与肝包虫外囊相同. 可见传统肝包虫外囊形成机制的理论不准确.

因此, 我们认为, 肝包虫外囊为一层机体受虫体刺激后而新生的纤维结构, 并有其独立的生长调节机制. 随着包虫的不断增大其周围的肝细胞受压出

现变性, 坏死并被组织所吸收, 而肝内的Glisson系统和肝静脉系统及其所属纤维结构被挤压在外囊的周围, 同时不断增生进而形成了术中所见到的“外膜”. 为了验证这种假设, 通过肝纤维化相关因子: IV型胶原、纤维连接蛋白(FN)、层粘连蛋白(LN)、转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)在肝包虫囊肿周围纤维囊壁及其邻近肝实质中的表达情况, 并结合病理形态学观察, 来探讨肝包虫外囊、“外膜”以及二者之间潜在可分离间隙的形成机制.

3 肝纤维化的形成机制及其相关因子

肝纤维化是指肝脏内纤维性结缔组织异常增生, 是一个慢性、渐进性的过程, 其机制是肝脏细胞合成细胞外基质(ECM)产生过量和降解减少, 导致ECM在肝脏沉积, 形成纤维化, 包括肝内管道系统的纤维化和肝实质的纤维化. IV型胶原、FN、LN、TGF- $\beta 1$ 和TNF- α 等细胞因子是目前公认的反映ECM代谢、肝纤维化与否的较为敏感指标. IV型胶原在ECM沉积增多是肝纤维化早期阶段的病理改变, 并启动参与肝纤维化的各种因子, 继而导致I、III型胶原沉积^[19-23]. FN为非胶原糖蛋白, 能通过纤维母细胞表面黏附受体将信息传入细胞内, 在肝纤维化过程中起着“起搏点”样启动作用. 肝纤维化时, 肝组织中FN明显增加^[24-25]. LN是ECM中的主要糖蛋白, 大量沉积则引起肝窦毛细血管化, 并可反映肝窦的毛细血管化和汇管区纤维化的范围^[20-23]. 大量的临床实验表明在众多的细胞因子中, TGF- $\beta 1$ 对肝纤维化的作用最为重要. 其由肝脏细胞、单核巨噬细胞产生, 通过旁分泌和自分泌作用使贮脂细胞(FSC)中胶原基因的转录增加, 刺激FSC增生、激活ECM合成, 又抑制胶原降解酶类的合成, 同时刺激胶原酶抑制物的合成, 因而是强有力的促纤维增生细胞因子^[26-31]. 原位杂交显示TGF- $\beta 1$ mRNA出现在炎症和肝纤维化区^[32]. 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)主要由肝脏细胞、单核巨噬细胞产生, 有抗肿瘤、调节免疫和代谢的生物学作用, 可直接抑制贮脂细胞胶原合成和对抗TGF- $\beta 1$ 诱导的胶原合成, 刺激胶原酶合成从而促进胶原降解, 有调节肝纤维化发生与发展的作用^[33-34].

4 肝包虫囊肿周围纤维囊壁分层的实验证据

通过研究显示: 大体病理组织学观察在肝包虫外囊与肝实质之间还存在着另一层明确的纤维膜即“外膜”, 肝包虫囊肿外周的外囊、“外膜”二者层次清晰而非渐变; 外囊与“外膜”之间可分离间隙存在. 外囊为灰白色, 厚约0.5-2 cm, 未见血管, 外囊紧密包裹虫体(内囊), 内面可成片的坏死絮状物, 质地坚硬. 突出肝表面的外囊厚度(0.70±0.10 cm)与肝

实质内的外囊厚度(0.75 ± 0.12 cm)相当($P > 0.05$). 切除外囊后,可见肉红色“外膜”,厚约0.1-0.5 cm,内见粗大的血管、胆管走行,质地柔韧.突出肝表面的“外膜”厚度(0.12 ± 0.05 cm)小于肝实质内的“外膜”厚度(0.35 ± 0.09 cm)($P < 0.05$).苏木素-伊红染色镜下病理组织学观察显示肝包虫外囊与肝实质之间“外膜”明确存在,外囊、“外膜”界限清晰,为突变.外囊为一层致密、排列紊乱的纤维组织,常玻璃样变(6/40)和不同程度的钙化(5/40),无血管.外囊虫体侧可见成片的纤维素坏死区.周围有单核细胞、淋巴细胞及嗜中性粒细胞浸润.突出肝表面的外囊与肝实质内的外囊病理形态一致.而“外膜”为肝组织与外囊之间一层排列规律的增生纤维膜,疏松或致密排列,无玻璃样变和钙化.其内有较多扩张小血管、小胆管、神经、小淋巴管及淋巴细胞散在浸润.小叶间胆管扩张,淋巴、浆细胞浸润.“外膜”与邻近受挤压的肝汇管区、肝静脉系统无明确界限,并与Glisson鞘相延续.IV型胶原、FN和LN免疫组织化学染色结果显示:表达主要定位在“外膜”及其邻近汇管区,呈棕黄色片状分布;肝细胞未见明确表达;外囊偶有表达,且多为浅黄色散在分布;外囊与“外膜”染色分界清晰.三个指标在“外膜”和邻近汇管区表达阳性率均无显著差异.三个指标在外囊表达阳性率均显著低于“外膜”.此外,三个指标在外囊和“外膜”表达阳性分级程度的差异也有显著意义.原位杂交结果显示:TGF- β 1 mRNA和TNF- α mRNA表达主要定位在“外膜”和邻近汇管区内的单核细胞、巨噬细胞和嗜中性粒细胞及其邻近肝细胞胞质中,呈棕褐色颗粒状;外囊偶有表达.TGF- β 1 mRNA和TNF- α mRNA在“外膜”阳性细胞率的表达均显著高于外囊.此外,TGF- β 1的表达多为成簇片状分布;而TNF- α 的表达多为散在分布.二者在“外膜”、邻近汇管区和肝细胞中的表达均有显著差异.

5 肝纤维化与“外膜”的形成

评价肝纤维化的众多细胞因子中,IV型胶原、FN、LN、TGF- β 1和TNF- α 等被公认是较为敏感指标.免疫组织化学染色结果显示:IV型胶原、FN和LN在“外膜”表达阳性率均显著高于外囊($P < 0.01$);三个指标在“外膜”和外囊表达阳性分级程度的差异也有显著性($P < 0.05$);同时,原位杂交结果显示:TGF- β 1 mRNA和TNF- α mRNA在“外膜”阳性细胞率的表达均显著高于外囊($P < 0.01$),均提示肝纤维化与“外膜”的形成相关.此外,突出肝表面包虫“外膜”的厚度低于肝实质内的“外膜”也间接证明“外膜”与肝组织的纤维化有关.

肝纤维化包括肝内管道系统的纤维化和肝实质的纤维化.研究结果发现:(1)镜下病理组织学观察到的“外膜”内可见较多扩张小血管、小胆管、神经、小淋巴管,“外膜”与邻近受挤压的肝汇管区、肝静脉系统无明确界限,并与Glisson鞘相延续;(2)免疫组织化学和原位杂交结果显示的上述肝纤维化指标在“外膜”和邻近汇管区表达无显著差异,提示“外膜”主要来源于肝内管道系统(Glisson系统、肝静脉系统)的纤维化.

6 人体防御反应与外囊的形成

研究发现肝包虫外囊与“外膜”病理组织形态有差异,且二者间分界明确;肝纤维化指标在外囊与“外膜”表达有差异,且二者间染色分界明确,提示外囊与“外膜”的形成机制不同.肝纤维化指标在外囊低表达;突出肝表面的包虫外囊已失去肝脏的纤维化作用,但仍在继续生长且厚度与肝实质内的外囊一样,表明肝组织的纤维化不是外囊形成的主要原因,外囊有其独立的生长调节机制.镜下病理组织学显示外囊为一层致密、排列紊乱的纤维组织,囊壁靠虫体侧可见成片的坏死区,周围有单核细胞、淋巴细胞及嗜中性粒细胞浸润.刘瑾厚 *et al*发现外囊内可见包绕虫体的角皮层碎片、上皮样细胞及多核巨细胞浸润,形成规则的肉芽肿样改变,周围有单核细胞、淋巴细胞及嗜中性粒细胞浸润.提示外囊可能为棘球蚴寄生定位于宿主脏器后,宿主由于其免疫功能而发生异物反应,形成肉芽肿样组织并不断纤维化增生的结果.外囊应是机体受虫体刺激后新生出的纤维结构,而不是真正意义上的肝组织的纤维化.

7 外囊与“外膜”之间潜在可分离间隙的形成机制

外囊与“外膜”之间潜在可分离间隙的形成机制主要为:(1)外囊与“外膜”的形成机制不同:“外膜”主要来源于肝内管道系统(Glisson系统、肝静脉系统)的纤维化.外囊应是机体受虫体刺激后,由人体防御反应而新生出的纤维结构.(2)质地不同:“外膜”的内容物主要为管道组织,质地柔韧.外囊常出现坏死、玻璃样变性,且常有钙化,质地坚硬.(3)外囊与“外膜”之间无血管穿行.镜下病理组织学观察“外膜”富含血管,外囊内未见血管,外囊与“外膜”之间无血管穿行.

8 临床应用

目前,已成功地沿外囊与“外膜”间潜在可分离间隙完整摘除外囊与虫体百余例,验证了该新理论并证实了外囊完整摘除的可行性.临床观察显示:该术式可彻底治愈肝包虫病,又不损伤肝包虫囊肿周围的

管道组织(血管、胆管),最大限度地减少了术中出血以及手术对肝组织的损伤,同时避免了术后复发和残腔并发症,兼具操作简单、手术风险低和复发率、残腔并发症低的优点。

9 展望

上述研究尚属初步,对于外囊与“外膜”层生长的动态观察、邻近包虫囊肿肝细胞的调亡在外囊与“外膜”形成过程中的作用、肝包虫病不同病理类型人体局部组织的反应、人体其他脏器局部组织的反应等有待于进一步研究。

10 参考文献

- Al Karawi MA, El-Shickh Mohamed AR, Yasawi ML. Advance in diagnosis and management of hydatid disease. *Hepatogastroenterology* 1990;37:327-331
- Gil-Grande LA, Boixeda D, Garcia-Hoz F, Barcena R, Lledo A, Suarez E, Pascasio JM, Moreira V. Treatment of liver hydatid disease with mebendazole:a prospective study of thirteen cases. *Am J Gastroenterol* 1983;78:584-588
- Morris DL. Pre-operative albendazole therapy for hydatid cyst. *Br J Surg* 1987;74:805-806
- 徐明谦. 1314例肝包虫病临床分析. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志* 1993;11:215-218
- Uhl W, Loffler H, Zimmermann A, Tcholakov O, Gloor B, Buchler MW. Surgical treatment of echinococcosis of the liver. *Swiss Surg* 1999;5:126-132
- Akin ML, Erenoglu C, Uncu EU, Baskim C, Batkin A. Surgical management of hydatid disease of the liver:a military experience. *J R Army Med Corps* 1998;144:139-143
- Safioleas M, Misiakos E, Manti C, Katsikas D, Skalkeas G. Diagnostic evaluation and surgical management of hydatid disease of the liver. *World J Surg* 1994;18:859-865
- Demirci S, Eraslan S, Anadol E, Bozatli L. Comparison of results of different surgical techniques in the management of hydatid cysts of the liver. *World J Surg* 1989;13:88-90
- Nazyrov FG, Vakhidov AV, Ilkhamov FA, Abdurakhmanov BA. The surgical treatment of echinococcosis of the diaphragmatic surface of the liver. *Khirurgiia* 1999;6:35-37
- Gonzalez EM, Meneu-Diaz JC, Moreno-Elola A. Echinococcal Cysts: Personal approach to the surgical treatment of echinococcal cysts. In: Baker RJ, Fischer JE. *Mastery of surgery*. 4th ed. Philadelphia:Lippincott Williams Wilkins Inc 2001:1100-1107
- Cangiotti L, Giulini SM, Muiasan P, Nodari F, Begni A, Tiberio G. Hydatid disease of the liver:long term results of surgical treatment. *G Chir* 1991;12:501-504
- Alfieri S, Doglietto GB, Pacelli F, Costamagna G, Carriero C, Mutignani M, Liberatori M, Crucitti F. Radical surgery for liver hydatid disease:a study of 89 consecutive patients. *Hepatogastroenterology* 1997;44:496-500
- Prousalidis J, Tzardinglou E, Kosmidis C, Katsolis K, Aletras O. Surgical management of calcified hydatid cysts of the liver. *HPB Surg* 1999;11:253-259
- 彭心宇,张永杰,牛建华,吴向未,潘惠忠,莫拉提,陈裕,杨宏强.肝包虫外膜内完整摘除术. *中华普通外科杂志* 2002;17:529-530
- 吴少廷.包虫病.梁扩寰. *肝脏病学*.第1版.北京:人民卫生出版社, 1995:870-876
- Saidi F. Echinococcal cysts:etiology, diagnosis, complications, and medical and surgical treatment. In:Baker RJ, Fischer JE. *Mastery of surgery*. 4th ed. Philadelphia:Lippincott Williams Wilkins Inc 2001:1082-1099
- 顾树南,黄志强.肝包虫囊肿手术. *腹部外科手术学*.第1版.长沙:湖南科学技术出版社, 2001:639-649
- Milicevic MN. Hydatid disease. In:L. H. Blumgart. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. 3rd ed. *Health Science Asia, Elsevier Science* 2001:1167-1204
- 王要军,孙自勤.肝窦内皮细胞与纤维化. *临床肝胆病杂志* 1996;12:115
- Ryhanen L, Stenback F, Ala-Kokko L, Savolainen ER. The effect of malotilate on type III and type IV collagen IV, laminin and fibronectin metabolism in dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in the rat. *J Hepatol* 1996;24:238-245
- Nakayama Y, Takahara T, Miyabayashi CR, Itoh H, Watanabe A, Sasaki H, Muragaki Y, Ooshima A, Inoue K. Ultrastructural localization of type IV collagen IV and laminin in the Disse space of rat liver with carbon tetrachloride induced fibrosis. *Liver* 1991;11:260-271
- Murawaki Y, Ikuta Y, Koda M, Yamada S, Kawasaki H. Comparison of serum 7S fragment of type IV collagen IV and serum central triple-helix of type IV collagen IV for assessment of liver fibrosis in patients with chronic viral liver disease. *J Hepatol* 1996;24:148-154
- Tsutsumi M, Takase S, Urashima S, Ueshima Y, Kawahara H, Takada A. Serum markers for hepatic fibrosis in alcoholic liver disease:which is the best marker, type III procollagen IV, type IV collagen IV, laminin, tissue inhibitor of metalloproteinase, or prolyl hydroxylase? *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:1512-1517
- Simon K, Zalewska M, Gladysz A, Rotter K, Piszko P, Glowacki A. Plasma fibronectin in chronic liver disease-marker of fibrosis? *Przegl Lek* 1995;52:129-132
- Yamauchi M, Nakajima H, Ohata M, Hirakawa J, Mizuhara Y, Nakahara M, Kimura K, Fujisawa K, Kameda H. Detection of fibronectin receptor in sera:Its clinical significance as a parameter of hepatic fibrosis. *Hepatology* 1991;14:244
- Lebenezstejn DM, Sobaniec-Lotowska M, Kaczmarek M, Werpachowska I, Sienkiewicz J. Serum concentration of transforming growth factor(TGF)-beta 1 does not predict advanced liver fibrosis in children with chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 2004;51:229-233
- Akahoshi T, Hashizume M, Tanoue K, Shimabukuro R, Gotoh N, Tomikawa M, Sugimachi K. Role of the spleen in liver fibrosis in rats may be mediated by transforming growth factor beta-1. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:59-65
- Nakamura T, Sakata R, Ueno T, Sata M, Ueno H. Inhibition of transforming growth factor beta prevents progression of liver fibrosis and enhances hepatocyte regeneration in dimethylnitrosamine-treated rats. *Hepatology* 2000;32:247-255
- Rieder H, Armbrust T, Meyer zum Buschenfelde KH, Ramadori G. Contribution of sinusoidal endothelial liver cells to liver fibrosis: expression of transforming growth factor-beta 1 receptors and modulation of plasmin-generating enzymes by transforming growth factor-beta 1. *Hepatology* 1993;18:937-944
- Qi Z, Atsuchi N, Ooshima A, Takeshita A, Ueno H. Blockade of type beta transforming growth factor signaling prevents liver fibrosis and dysfunction in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:2345-2349
- Okuno M, Moriwaki H, Imai S, Muto Y, Kawada N, Suzuki Y, Kojima S. Retinoids exacerbate rat liver fibrosis by inducing the activation of latent TGF- β in liver stellate cells. *Hepatology* 1997;26:913
- Annoni G, Weiner FR, Zern MA. Increased transforming growth factor-beta 1 gene expression in human liver disease. *J Hepatol* 1992;14:259-264
- 贾继东,王惠吉,漆德芳.肝纤维化.肝硬化.第1版.北京:北京科学技术出版社, 2000:85-112
- Itamura K, Nakamoto Y, Akiyama M, Fujii C, Kondo T, Kobayashi K, Kaneko S, Mukaida N. Pathogenic roles of tumor necrosis factor receptor p55-mediated signals in dimethylnitrosamine-induced murine liver fibrosis. *Lab Invest* 2002;82:571-583