

## 組織纖維化是器官損傷或衰竭的共同路徑嗎？

文、圖 / 蔡崇煌 張金堅\*

澄清綜合醫院中港院區家庭醫學科、外科\*

### 前言

器官的損傷或發炎會觸發一連串的細胞和分子的連鎖反應，進而導致組織纖維化(fibrosis)，在短期內具有適應性，可能是好的反應，但若長期損傷或持續性的發炎，即可能形成器官實質性的疤痕(parenchymal scarring)，嚴重者最終可能導致細胞功能的障礙或器官的衰竭<sup>(1)</sup>，例如國人常見的肝硬化，即是一種嚴重的肝臟纖維化，其因肝臟持續性的發炎，導致肝細胞破壞，當發炎太厲害，超出其修復能力時，肝臟本身即用纖維組織修補，並包圍再生的肝細胞形成小結節，此時肝臟變硬，最終導致肝功能的衰竭。圖1列出其他身體常見的纖維化例子，例如眼斜視、皮膚、心臟、肺、胰、及腎臟的纖維化等，嚴重者最後可能導致器官功能的喪失，甚至死亡。

### 纖維化的細胞和分子的發病機轉

急性和慢性發炎皆可能引發組織的纖維化，以細胞的發病機轉而言，纖維化發生(fibrogenesis)反應可分為以下階段，首先是器官損傷在上皮細胞(epithelial cells)或內皮細胞(endothelial cells)產生的初始反應、第二階段是效應細胞(effector cells)，如纖維母細胞(fibroblasts)及肌纖維母細胞(myofibroblasts)的活化，第三階段是效應細胞引發細胞外基質(extracellular matrix, ECM)的產生，第四個階段為細胞外基質的沉積和不完全的吸收，導致纖維化的發生。然而纖維化的進展其實同時包括了纖維化的發生及ECM的再吸收，當損傷和發炎症反應消除時，有些細胞外基質可能會再吸收，此時可促進器官修復，例如有些肝硬化在病因消除後亦可能復原。

圖2說明了fibrogenesis主要階段的細胞發病機轉中，牽涉到的細胞種類，如有受損的上皮細胞及內皮細胞、發炎細胞(T cells、NK cells、macrophage)，其會引起發炎介質(inflammatory mediators)，如細胞激素(cytokines)及趨化激素(chemokines)的釋放、致纖維化的effector cells，如fibroblasts, myofibroblasts, fibrocytes, 肝星狀細胞(stellate cells)及某些上皮組織來源的細胞等<sup>(2)</sup>。目前對於某些細胞的起源有些尚有爭論，如myofibroblasts可能來自fibroblasts，或從其他間質細胞(mesenchymal cells)，如周細胞(pericytes)而

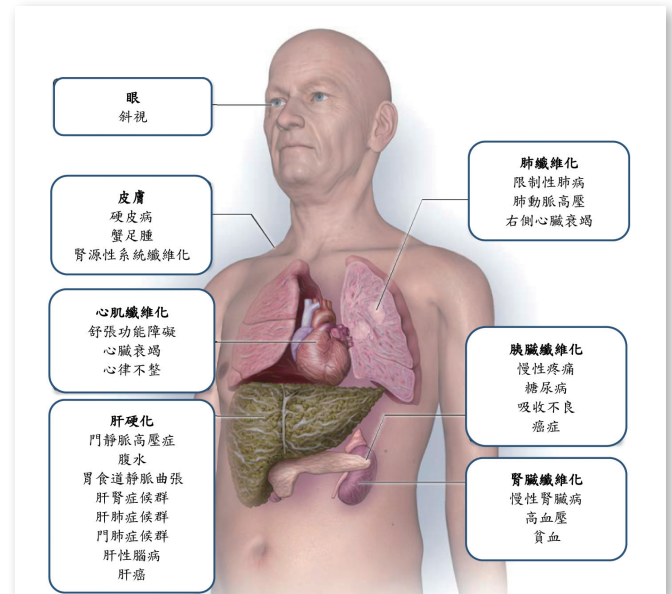


圖1 常見的器官纖維化及其引發的疾病<sup>(1)</sup>。

來<sup>(3)</sup>。然而並不是所有發炎細胞皆是不好的，有些反而具有保護作用，如巨噬吞噬凋亡細胞(macrophages phagocytose apoptotic cells)，可促進纖維化過程，同時亦啟動基質金屬蛋白酶(matrix metalloproteases, MMPs)的作用，後者是一系列的酶，能降解(分解)細胞外基質的成分，以減少纖維化，其由纖維母細胞和巨噬細胞所生成，其催化作用需鋅(zinc)或鈷(cobalt)等金屬的參與。然而，腫瘤轉移須降解細胞外基質，因此MMPs在原位的腫瘤到侵襲轉移癌的演進過程，反而是扮演不好的重要角色<sup>(4)</sup>。再者，細胞外基質的分解會釋放生長因子、加強遷移和改變細胞和細胞之間或者是細胞和細胞外基質之間的相互作用。

參與組織纖維化的分子發病機轉，有轉化生長因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )，其經由TGF- $\beta$ -SMAD路徑活化了effector cells。整聯蛋白(integrins)經由Integrin-linked kinase活化effector cells。細胞激素(cytokines)、血管活性胜肽(vasoactive peptides)，如endothelin-1及angiotensin II、生長因子如血小板源生長因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、結締組織生長因子(connective-tissue growth factor, CTGF)<sup>(5)</sup>，其經由促細胞分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPKs)及Rho/ROCK活化了effector cells，引發細胞外基質的產生，

進而導致纖維化的發生(圖3A)。再者,目前亦發現纖維化可能與遺傳有關,如PNLAP3基因與肝臟、突變的凡科尼貧血相關核酸酶(Fanconi anemia-associated nuclease 1, FAN1)與腎臟、MUC5B與肺臟纖維化有關(6)。

### 纖維化機轉和臨床不良反應

具收縮性的myofibroblasts是包括肌動蛋白(actin, ACTA2)的平滑肌蛋白質細胞,其收縮會導致實質器官結構的扭曲,從而促使疾病的發病機轉和組織的失能。實質性器官如肝、心、肺、胰、及腎臟等可能因長期發炎而纖維化,如心臟纖維化導致收縮及舒張壓的失能,及電氣再極化異常而導致心律不整,肺纖維化導致侷限性肺病、肺動脈高壓及右心衰竭等。再者亦可出現在關節、骨髓、腦、眼睛、腸道、腹膜及後腹膜和皮膚,如硬皮症、蟹足腫(keloid)等。

### 心肌纖維化

心臟對損傷會有結構和功能性的重塑(remodel)反應,主要是伴有細胞外基質過度沉積的心肌細胞肥大反應,研究發現縱然只是細胞外體積增加3%的纖維化組織,即可能有50%的不良心臟事件風險。心肌纖維化可分為兩種類型,例如反應性纖維化及替換性纖維化,反應性纖維化發生在血管周圍,正如發生在其他組織類似的纖維化反應一樣,替換性纖維化則發生在心肌細胞缺失的地方。心肌纖維化造成心臟收縮和舒張功能障礙以及對心臟電興奮的干擾,可能破壞了心臟再極化,導致心律不整和心因性猝死。

### 腎臟纖維化

引起腎纖維化的因素很多,從原發性腎損傷到全身性疾病,如創傷、感染、炎症、血循環障礙、及免疫反應等因素,然主要原因還是高血壓和糖尿病。如同其他器官一樣,腎臟纖維化由細胞(例如炎症細胞)和分子元件(如細胞因子、TGF- $\beta$ 1、CTGF、PDGF、和內皮素-1)介導(圖2和圖3),腎素-血管緊張素-醛固酮在高血壓源性纖維化中尤為重要。無論最初的損傷原因,腎纖維化會導致功能喪失和器官衰竭,然腎小球濾過率低至正常濾過率的10%尚可以保持體內環境的穩定,隨著維持穩態的機制慢慢惡化

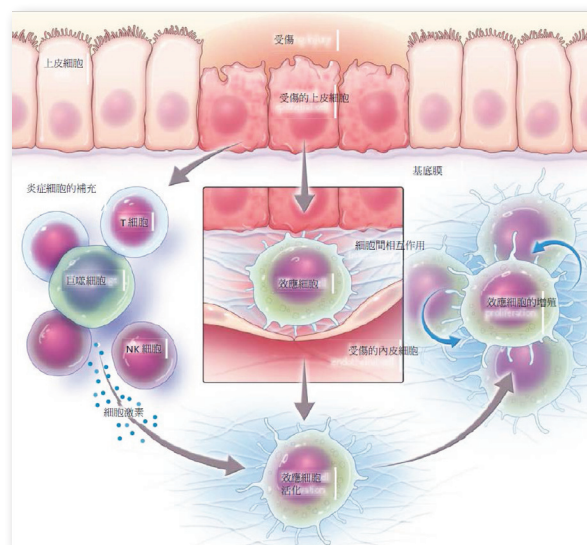


圖2 纖維化的細胞路徑(cellular pathways)<sup>(1)</sup>。

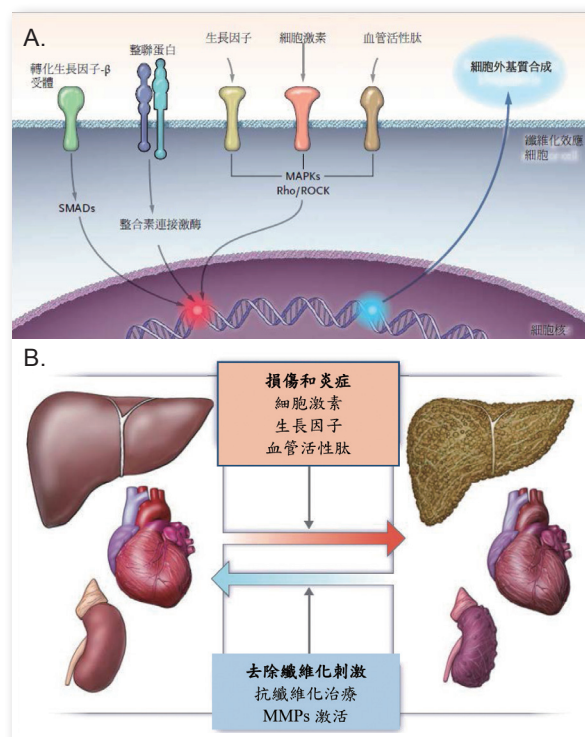


圖3 器官纖維化的分子路徑(molecular pathways)及其可逆性<sup>(1)</sup>。

MAPKs: 促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase)。

ROCK: Rho相關的蛋白激酶(Rho-associated protein kinase)。

MMPs: 基質金屬蛋白酶(matrix metalloproteinases)。



造成損傷，會帶來貧血、體內電解質調節失衡及酸鹼度(pH)的破壞。

## 肝纖維化

持續的肝細胞或膽管細胞(biliary cells)的發炎可能會導致肝纖維化，其牽涉的有stellate cells, endothelial cells, Kupffer cells, bile-duct cells及immune cells等<sup>(7)</sup>，其發炎引起效應細胞的激活，同時導致細胞外基質沉積。與其他器官較不同處為，雖然各種效應細胞在肝臟均可合成細胞外基質，但肝星狀細胞可能是細胞外基質的主要形成來源，其是週細胞樣(pericyte-like)，對損傷反應轉變為肌纖維母細胞，導致肝纖維化。另一方面，星狀細胞的凋亡(apoptosis)，則與肝纖維化的復原有關。另一與其他器官較不同處為脂肪肝患者的肝纖維化多了四號似托爾接受器(toll-like receptor 4, TLR4)的參與<sup>(8)</sup>，其可藉由腸內菌在腸道製造之脂多醣(lipopolysaccharides)而活化了stellate cells<sup>(9)</sup>，進而使門脈發炎導致肝纖維化。<sup>(10)</sup>

肝纖維化形成的最終結果是肝硬化，常見之症狀如食慾減退、噁心、嘔吐。面容消瘦、憔悴，病情嚴重者，面部顏色變黑、嘴唇呈黑紫色、眼角有色素聚集、體重下降、疲倦乏力。肝功能不全、各種代謝障礙、尤其是白蛋白合成不足等。

肝功能減退，會影響凝血因子合成，導致牙齦、鼻腔及皮膚出血等，由於凝血因子合成障礙及脾功能亢進，皮膚黏膜可能有瘀點。皮膚可有小血管擴張形成的蜘蛛痣(spider angioma)，手掌大小魚際處常發紅，加壓可褪色，稱之為肝掌。有的有輕度黃疸、肝臟增大、質地變硬、有觸痛或叩痛、晚期因肝臟硬變萎縮而不易觸及、脾臟一般也出現腫大及質硬。

由於肝硬化導致肝門靜脈高壓，流入肝臟的血流阻力增加，可出現腹壁及食道靜脈曲張，後者之出血是肝硬化常見的死因之一。晚期會出現腹水，有時伴有胸水，肝性腦病變(hepatic encephalopathy)是肝功能衰竭末期的表現，重者導致昏迷及死亡。

## 肺纖維化

肺纖維化相對較不可逆，其發生與許多疾病相關，如系統性硬化症(systemic sclerosis)、類肉瘤病

(sarcoidosis)和感染，也可能是環境，如矽塵或石棉暴露的結果，但大多數患者是特發性和累積性的進展。其特點是肺實體蜂窩化、肺順應性(compliance)減低和肺功能受限，間質纖維化阻礙氣體交換，最終形成異常的氧合及臨床上的呼吸困難，漸進式的肺纖維化導致肺動脈高壓、右心衰竭，最終造成呼吸衰竭。

## 其他纖維化

纖維化也出現在關節、骨髓、腦、眼睛、腸道、腹膜及後腹膜、胰臟和皮膚，這些部位的纖維化中受上述介紹的典型細胞和分子進展的驅動。

後腹膜纖維化是一種罕見的表現，為腹膜後間隙炎症和纖維化，大多是不明原因，次要原因包括藥物、感染、自身免疫和炎症的刺激及輻射等等。病人可能出現疼痛，該疾病的主要臨床後遺症與後腹膜結構有關，如動脈纖維化導致急性和慢性腎功能衰竭，輸尿管纖維化導致腎積水，目前這種原發性的纖維化疾病尚無有效的治療方法。

## 治療

纖維化是一個可塑性(plastic)的過程，有細胞外基質蛋白沉積和分解之間的動態相互作用，若其分解多於沉積，有些是可以逆轉的，再者，在除去刺激或發炎的因子後，在某些情況的治療下，是可能有助於纖維化的逆轉。較常見的例子如肝細胞因可再生，研究發現縱然肝已硬化，但還是有機會復原<sup>(11)</sup>，如果將其危險因子排除，如對C型肝炎及B型肝炎治療、膽道阻塞的改善、戒酒等措施，即可改善預後<sup>(12)</sup>，再者有併發糖尿病者，在血糖改善後，其症狀亦可能隨著改善，甚至可由肝硬化逆轉<sup>(13、14)</sup>，其他如心臟及腎臟纖維化，亦有可能逆轉復原的可能(圖3B)。相反地，肺纖維化相對較不可逆，後腹膜纖維化亦尚無有效的治療方法。

纖維化和其產生的器官功能衰竭至少占全世界死因的三分之一，因為纖維化很常見，且對所有器官均可產生不良影響，所以它的治療頗引人注意。目前尚不清楚哪些致病的或臨床的因素促進可逆性，但是纖維化逆轉已被證明可以導致臨床預後的改善，然而釜底抽薪的消除刺激才是最重要和最有效的方法，如上

表1 治療纖維發生的機轉途徑和藥物<sup>(1)</sup>

器官	機轉	疾病	藥物	成效摘要
心臟	Aldosterone antagonism, TGF- $\beta$ antagonism, RAS inhibition, cGMP inhibition, inhibition of cholesterol synthesis, inhibition of Na-K-Cl cotransporter	心臟衰竭、心肌症、肥厚性心肌症、第2型糖尿病誘發之心肌症，高血壓誘發之心臟衰竭或心肌症	Spironolactone, eplerenone, canrenone, pirfenidone, sildenafil, statins, ACEI, ARBs, torsemide, MRAs	ACEI、ARB類藥物及MRAs可減少纖維化
肝臟	RAS inhibition, inhibition of collagen synthesis, inhibition of effector-cell fibrogenesis, inhibition of oxidative stress, signaling of PPAR $\gamma$ -agonists	肝臟的多種疾病	ACE I, ARBs, colchicine, interferon $\gamma$ -1b, vitamin E, pioglitazone, farglitazar	上市的抗纖維化藥物一般都無法有效阻止或逆轉肝纖維化。
腎臟	RAS inhibition, aldosterone antagonism, TGF- $\beta$ antagonism, Nrf2 pathway	與高血壓或糖尿病有關之腎臟疾病	ACEI, ARBs, spironolactone, pirfenidone, bardoxolone	ACEI和ARB具中等程度地減緩糖尿病腎病變的進程，其間接證明了對纖維化的效果
肺臟	TGF- $\beta$ antagonism, direct inhibition of effector-cell fibrogenesis, multikinase inhibition, inhibition of oxidative stress	特發性肺纖維化	Pirfenidone, interferon $\gamma$ -1b, bosentan, ambrisentan, macitentan, nintedanib, acetylcysteine	Pirfenidone 及nintedanib具有臨床療效
皮膚	Endothelin-receptor antagonism, multikinase inhibition	硬皮病、腎源性系統纖維化	Bosentan, imatinib mesylate	一些小型的研究顯示其具中等程度效果

ACEI：血管張力素轉換酶(angiotensin-converting enzyme)

ARBs：血管張力素受體阻斷劑(angiotensin-receptor blocker)

cGMP：環鳥苷酸(cyclic guanosine monophosphate)

MRAs：鹽皮質激素受體拮抗劑(mineralocorticoid-receptor antagonist)

Nrf2：核因子類紅細胞2相關因子(nuclear factor erythroid 2-related factor)

PPAR：過氧化體增殖物激活受體(peroxisome proliferator-activated receptor)

RAS：腎素-血管張力素系統(renin-angiotensin system)

TGF- $\beta$ ：轉化生長因子- $\beta$  (transforming growth factor-beta)

述對肝炎危險因子排除的處置可改善預後。再者目前有些治療藥物已被試用，表1列出了不同器官纖維化導致的疾病、fibrogenesis治療之方法、使用的治療藥物及其有效性等等。

以人類肝臟疾病的抗纖維化治療研究為例，有利用秋水仙素(colchicine)可抑制膠原(collagen)分泌的特性，理論上其應可防止纖維化<sup>(7)</sup>，及在C型肝炎的干擾素(interferon)  $\gamma$ -1b和過氧化體增殖物活化受體(peroxisome proliferator-activated receptor)- $\gamma$ 配體及farglitazar的抑制星狀細胞介導

的纖維化研究，但目前皆尚無有效的證明其療效。其它藥物如polyenephosphatidyl choline、silymarin及ursodeoxycholic acid，也同樣顯示沒有效用<sup>(7)</sup>，再者維生素E在非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis)的抗纖維化效果亦有限。<sup>(15)</sup>

心臟的抗纖維化治療，如血管緊張素轉換酶抑制劑(angiotensin-converting-enzyme inhibitors, ACE inhibitors)、史他汀類藥物(statins)、醛固酮拮抗劑(aldosterone antagonists)及組蛋白脫乙酰酶抑制劑(histone deacetylase inhibitors)等，這些療法，即是促

進有益的“逆重塑”、改善纖維化、減少心律異常的負擔、減緩心室性心博過速及減少猝死的發生率，其他器官之藥物研究如表1所列。

## 結語

纖維化是許多組織的病理重塑(pathologic remodeling)指標和引起臨床疾病的原因，但其過程慢，治療亦慢，因此纖維化的預防及減緩發生當會比去消除它更具意義。縱然如此，組織的受傷是無可避免的，因此尋找減緩、阻止、甚至逆轉組織纖維化發生進展的方法，目前還是引起學者的興趣，亦因此導引我們不得不更進一步去理解潛在的纖維化過程的核心機轉。所幸地，目前有關細胞和分子路徑的研究已陸續被研究，再者組織纖維化有很強的可塑性，因此許多疾病發病機轉的重要病因的發現，有可能成為新的治療目標，目前在不同器官已有不少的治療藥物被提出，唯其有效性尚待進一步研究證實。

## 參考文獻

1. Rockey DC, Bell PD, Hill JA: Fibrosis--a common pathway to organ injury and failure. *N Engl J Med* 2015;372:1138-1149.
2. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, et al.: The myofibroblast: one function, multiple origins. *Am J Pathol* 2007;170:1807-1816.
3. Kida Y, Duffield JS: Pivotal role of pericytes in kidney fibrosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011;38:467-473.
4. Ramachandran P, Iredale JP: Macrophages: central regulators of hepatic fibrogenesis and fibrosis resolution. *J Hepatol* 2012;56:1417-1419.
5. Wynn TA: Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J Clin Invest* 2007;117:524-529.
6. Zhou W, Otto EA, Cluckey A, et al.: FAN1 mutations cause karyomegalic interstitial nephritis, linking chronic kidney failure to defective DNA damage repair. *Nat Genet* 2012;44:910-915.
7. Rockey DC: Translating an understanding of the pathogenesis of hepatic fibrosis to novel therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:224-231.
8. Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, et al.: TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med* 2007;13:1324-1332.
9. Fouts DE, Torralba M, Nelson KE, et al.: Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease. *J Hepatol* 2012;56:1283-1292.
10. Vespasiani Gentilucci U, Carotti S, Perrone G, et al.: Hepatic toll like receptor 4 expression is associated with portal inflammation and fibrosis in patients with NAFLD. *Liver Int* 2015;35:569-581.
11. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM, et al.: Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatol* 2009;50:407-413.
12. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, et al.: Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterol* 2008;135:821-829.
13. Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, et al.: Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatol* 2014;60:823-831.
14. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, et al.: Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiol, clinical implications and management. *J Gastroenterol* 2009;15:280-288.
15. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al.: Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685.

