

肝纤维化患者血液循环机制研究

田莉, 石统东*

重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2022年10月1日; 录用日期: 2022年10月25日; 发布日期: 2022年11月3日

摘要

慢性弥漫性肝病不仅出现肝炎、肝纤维化等一系列病理表现, 还影响着肝脏血液循环, 当肝纤维化形成时, 肝脏血液循环障碍主要体现肝内外血管血流动力学变化, 可一定程度反映疾病进展程度。本文主要对近年来对肝脏血液循环相关研究进行综述, 进一步了解肝血流特征和肝内外血流动力学改变病理生理机制, 以期对于肝脏病变诊断及临床诊治提供参考。

关键词

肝纤维化, 门脉高压症, 肝脏血流动力学, 肝脏微循环, 肝脏血管

Study on the Mechanism of Blood Circulation in Patients with Liver Fibrosis

Li Tian, Tongdong Shi^{1*}

The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Oct. 1st, 2022; accepted: Oct. 25th, 2022; published: Nov. 3rd, 2022

Abstract

Chronic diffuse liver disease not only presents a series of pathological manifestations such as hepatitis and hepatic fibrosis, but also affects hepatic blood circulation. Hepatic blood circulation disorder mainly reflects the hemodynamic changes of blood vessels inside and outside the liver, which can reflect the degree of disease progression to a certain extent. This article mainly reviews the research on liver blood circulation in recent years to further understand the characteristics of liver blood flow and the pathophysiological mechanism of changes in intrahepatic and extrahepatic hemodynamics, so as to provide reference for the diagnosis and clinical diagnosis of liver

*通讯作者。

diseases.

Keywords

Liver Fibrosis, Portal Hypertension, Liver Hemodynamics, Hepatic Microcirculation, Liver Vascular

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝脏在人体新陈代谢、清除有毒物质中起着重要作用,其血液供应是独一无二的,维持着肝脏有效血液循环。既往认为肝纤维化被认为是无声和静态的,但实际上是一种动态变化,随着肝细胞持续性损伤导致肝纤维化不断进展,致使肝脏结构及功能改变,功能性肝细胞量的丧失和肝功能障碍发展导致潜在有害血管扩张剂减少,进而诱导外周动脉血管扩张,出现肝内外血流动力学改变(包括门脉高压和高动力循环),是肝硬化患者发病和死亡的主要原因[1]。随着肝脏的基本功能受损,且肝脏代谢功能持续紊乱,清除功能障碍,出现严重并发症,进一步发展致肝衰竭,甚至全身脏器功能衰竭,提高了肝病相关死亡率[2][3],同时也增加了临床治疗难度,因此全面掌握肝脏血液血流动力学变化发生发展、诊疗方法十分重要。因此,我们回顾了肝脏血管解剖结构及肝纤维化与肝脏血流动力学之间发生发展机制。

2. 肝脏血管解剖结构及其生理

肝脏有着特殊的双重供血系统,主要是肝动脉和门静脉供血,约占心脏供血的25%,这种独特的供血方式不同于其他腹部实质器官,但同时增强了肝脏应对缺血损伤的能力[4]。门静脉与肝动脉的血液流入肝脏的比例约为3:1,因肝动脉血液中富含氧气,为肝细胞和其他结构提供充足的氧气;而门静脉则是收集来自脾、胃、肠系膜上、下静脉系统的血液,通过肝门静脉流入肝脏供血[5];肝内肝动脉和门静脉之间有多种相互连通的通路,包括经肝窦通路、肿瘤血栓诱导的经血管通路、经肿瘤分流、经丛通路(胆道周围通路)和动静脉瘘[6]。来自肝动脉和门静脉的血流通过终末门静脉和终末肝小动脉进入肝窦,并在中央静脉中汇集,然后流入肝静脉,肝静脉是肝脏中唯一的引流血管,它有两类供血血管,从肝窦到下腔静脉[7]。

在生理条件下,研究认为门静脉血流和肝动脉血流之间存在互补作用[8],因肝动脉生理血流量小于门静脉血流量,故肝动脉中血流量减少的影响较小,但肝动脉血流量可能会被肝外动脉代偿;而当门静脉流量减少,则进入肝血窦的血流量减少,肝动脉血流量会代偿性增加,让肝实质细胞血液灌注得以维持。同样当肝静脉流出受阻时,门静脉血流逆转,动脉血流量增加[9]。肝脏在新陈代谢、毒物清除、炎症调节和分子生物合成中发挥重要作用,众所周知,肝细胞虽然构成了有助于肝脏代谢和合成能力的主要细胞类型,但它们的功能在很大程度上取决于物质与血流的有效交换[10],且肝内微血管紊乱及微循环障碍是肝硬化相关并发症的关键[11],故维持肝脏正常的血液循环十分重要。

3. 肝纤维化机制

肝纤维化病理过程是一种动态变化的,由各种因素(如饮酒、病毒、有毒化合物、遗传代谢因素、自身免疫因素等)导致的慢性肝损伤,进而诱导肝细胞释放一系列炎症因子,促进肝纤维化形成[12]。肝纤

纤维化的特点是肝细胞持续性损伤致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白的过度沉积, 而肝纤维化的主要驱动力是肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化, 值得注意的是虽然活化的肝星状细胞(HSCs)是纤维化肝脏中肌成纤维细胞的主要来源, 但它们并不是唯一来源, 其他来源包括骨髓来源的纤维细胞、上皮间质转化的门静脉成纤维细胞[13]。一般生理情况下, HSC 定位于 Disse 空间, 在那里它们处于静止状态并储存维生素 A [14]。当肝细胞损伤和炎症浸润时, Disse 间隙的正常 ECM 被破坏, ECM 的组成 I 型和 III 型纤维状胶原蛋白转变, 机械刺激了 HSC 的活化[12]; 在肝星状细胞的活化的起始阶段中, 肝脏炎症前阶段, 基因表达的主要变化和 HSC 的表型使得 HSC 对细胞因子和其他肝内外刺激变得敏感, 各种细胞(如巨噬细胞、淋巴细胞及 NK 细胞等)之间或细胞-基质间相互作用, 以及来源于受损肝细胞、巨噬细胞及炎症细胞释放的活性氧和其他炎性介质促进 HSC 的活化[15]; 而活化的 HSC 通过增加 ECM 的沉积和释放细胞因子、趋化因子、和其他介质等, 与炎症细胞一起建立对肝实质细胞的再生产生负面影响的促纤维化环境[16]。在慢性肝损伤的情况下, 活化的 HSC 可以积极地促进炎症反应的持续存在, 以及调节和(或)调节与先天性和适应性免疫细胞的相互作用, 进而维持 HSC 的活化[15]。而 HSC 激活的持续阶段, 主要表现为增殖和存活、ECM 的合成与重构、HSC 迁移、HSC 的促炎和免疫调节反应、HSCs 收缩性、HSC 的促血管生成特性等[17]。肝纤维化的发生不是单个细胞独立作用的结果, 而是一个复杂的多细胞网络, 且 HSC 的激活同样是多个细胞通过多种信号通路共同作用的结果, 而不是简单一对一的关系[18]。

4. 肝脏血液循环变化

4.1. 肝内血管变化机制

肝纤维化发生时, 肝内血管主要表现收缩功能障碍及阻力增加。肝窦内皮细胞和肝星状细胞是肝内微循环的主要细胞成分, 生理状态下, 两者产生血管收缩与舒张因子(如一氧化氮)趋于平衡状态, 肝细胞持续性损伤, 导致炎症、纤维化、微血管血栓形成、肝动脉、门静脉及肝静脉血流量发生变化; 另外肝窦内皮细胞(LSEC)功能障碍和肝星状细胞(HSC)激活致使肝内血管产生收缩因子增多、舒张因子减少, 导致肝内血管阻力进行性增加、结构扭曲, 形成门脉高压症[19]。

LSEC 是保护肝脏免疫损伤的第一道防线, 其对肝功能发挥多重作用(包括血液清除、血管张力、肝细胞生长和血管生成等), 故 LSEC 功能障碍时血管扩张剂的产生减少, 血管舒张功能也相应受损, 而有利于收缩功能[20]; LSEC 功能障碍也可致炎症、纤维化和肝再生受损。肝纤维化发展时, 在炎症因子及细胞因子共同作用下, LSEC 活化, 出现显著肝内外血管异常增殖, 使得肝窦内皮细胞窗孔变小、数量减少, LSEC 之间间隙消失, 基底膜形成, 这一过程称之为肝窦毛细血管瘤化; 主要围绕肝实质区域的纤维间隔形成, 以及广泛的新生血管生成, 在门静脉及肝静脉系统之间形成肝内血管分流[21]。HSC 通过收缩功能调节肝窦血流量, 活化的 HSC 具有极强的收缩表型, 导致肝内血管张力和门脉压力增加; 且活化的 HSC 大量分泌促血管生成因子(血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子- β (TGF- β)等), 在血管增殖生成中起关键作用, 这些因子有助于促血管生成微环境, 并且它们可上调诱导肝纤维化[22]。且 VEGF 的过表达与肝纤维化分级和门静脉高压有关, 表明促血管生成因子 VEGF 在肝纤维化中的重要作用[23], 并表达血管生成生长因子受体。肝窦毛细血管瘤化及新生血管生成致使肝窦狭窄、血流受阻, 营养物质进入肝细胞的受阻, 肝细胞缺氧、养分供给障碍, 肝细胞表面绒毛消失, 在血管内皮因子(VEGF)及血小板衍生生长因子 B (PDGF-B)的正反馈作用下, 进一步促进肝内外血管增殖。

显然, 在肝纤维化肝脏中, 随着时间推移发育及再生结节压迫小叶中心小静脉, 组织学及解剖学改变可造成肝血窦受机械性压迫, 肝组织炎症及纤维化发展增加肝脏硬度, 降低门静脉血流顺应性, 此时肝内血管功能障碍, 对门静脉血流阻力增加, 且随着慢性肝病肝细胞损伤及再生的循环, 通过肝窦的血

流阻力随着时间逐渐增加, 形成门静脉高压[24]。肝硬化患者血液本身处于高凝状态, 持续性门脉高压, 肝内血液瘀滞, 加上血管内皮损伤, 在此基础上, 血栓形成风险大[25]; 反过来, 血栓形成进一步加重门脉高压, 形成门体分流, 导致肝脏严重缺血、缺氧, 发展至肝衰竭。

4.2. 肝外血管变化机制

随着肝纤维化的进展至肝硬化, 肝内血管收缩、阻力增加, 大量门静脉侧支循环形成, 入肝血流量减少导致内脏动脉血管反应性扩张, 而内脏血流量随之增加[26]; 同时功能性肝细胞质量及数量均会下降, 潜在的有害血管扩张剂代谢也会相应减少, 从而引起外周动脉扩张[3], 其中特别是在促炎因子作用下, 不同于肝内微循环的是血管释放的 NO 增加, 被认为是参与调节血管张力最有效的血管扩张剂之一[27]; 同时肝硬化患者肠道菌群失调, 细菌毒素激活巨噬细胞, 产生诱导型 NO 合酶(iNOS), 有降低平滑肌细胞收缩的功能, 使内脏血管对 NO 反应性失衡, 脾脏及肠系膜血管床中的血管舒张引起内脏血流增加。而内脏和全身动脉血管扩张, 心输出量增加, 故导致高动力循环综合征的发展[28]。但是体循环中动脉血管舒张会降低动脉压, 因为血管扩张导致血管反应性受损, 对血管收缩剂的反应性减小, 从而导致有效动脉血容量不足和低血压[29]; 另一方面, 肾素-血管紧张素-醛固酮(RASS)系统、交感神经系统等激活, 引起血管加压素分泌增加, 水钠潴留会扩大体循环中的血容量并增加心脏前负荷, 从而导致每搏量和心输出量增加, 这反过来可能导致内脏血管及门静脉血流量增加, 加大门静脉压力[28], 形成恶性循环。

随着肝硬化的进展, 门脉压力进行性增高, 胃肠及脾静脉回流受阻, 促使门-体静脉之间吻合支开放并扩张, 使门脉系统血液经吻合支绕过肝脏直接经上下腔静脉回心, 即代偿性反应性形成门体分流和侧支循环[30]。临床上大部分病人未及时发现门脉高压, 出现顽固性胸腹水、食管静脉破裂出血反复入院, 不仅延长住院天数, 生活质量也大大降低。有研究观察到当门脉压力显著降低时, 伴有全身血流动力学(心脏指数和全身血管阻力)的正常化以及肝内血管阻力降低, 但其内脏血流动力学特征变化仍然存在[31]。

5. 总结与展望

综上所述, 肝纤维化是一个动态过程, 随时间推移不断进展, 最终至肝硬化、肝衰竭, 而肝硬化的特征性表现是高动力循环状态的改变, 即门脉高压症, 不仅涉及肝循环还涉及全身及内脏循环, 其病理生理错综复杂, 还有待进一步探索; 只有全面了解肝纤维化患者肝内外血流动力学发生发展特点, 才有可能发现新的诊断及干预措施。

参考文献

- [1] Kim, M.Y., Baik, S.K. and Lee, S.S. (2010) Hemodynamic Alterations in Cirrhosis and Portal Hypertension. *The Korean Journal of Hepatology*, **16**, 347-352. <https://doi.org/10.3350/kjhep.2010.16.4.347>
- [2] Berumen, J., Baglieri, J., Kisseleva, T. and Mekeel, K. (2021) Liver Fibrosis: Pathophysiology and Clinical Implications. *WIREs Mechanisms of Disease*, **13**, e1499. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1499>
- [3] Møller, S. and Bendtsen, F. (2018) The Pathophysiology of Arterial Vasodilatation and Hyperdynamic Circulation in Cirrhosis. *Liver International*, **38**, 570-580. <https://doi.org/10.1111/liv.13589>
- [4] 王宇, 王民, 张冠华, 何福亮, 欧晓娟, 王小明, 贾继东. 循环系统疾病的肝脏表现[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(4): 362-366. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20220318-00121>
- [5] Kobayashi, S. (2021) Hepatic Pseudolesions Caused by Alterations in Intrahepatic Hemodynamics. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 7894-7908. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i46.7894>
- [6] Wang, Q., Koniaris, L.G., Milgrom, D.P., Patel, A., Hu, M., Cui, E., Deng, Y. and Akisik, F. (2019) CT and MRI Imaging and Interpretation of Hepatic Arteriportal Shunts. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, **4**, Article No. 34. <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.05.05>
- [7] Zhang, L., Yin, J., Duan, Y., Yang, Y., Yuan, L. and Cao, T. (2011) Assessment of Intrahepatic Blood Flow by Doppler Ultrasonography: Relationship between the Hepatic Vein, Portal Vein, Hepatic Artery and Portal Pressure Meas-

- ured Intraoperatively in Patients with Portal Hypertension. *BMC Gastroenterology*, **11**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-84>
- [8] Jha, R.C., Khera, S.S. and Kalaria, A.D. (2018) Portal Vein Thrombosis: Imaging the Spectrum of Disease with an Emphasis on MRI Features. *AJR. American Journal of Roentgenology*, **211**, 14-24. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.19548>
- [9] Ozaki, K., Kozaka, K., Kosaka, Y., Kimura, H. and Gabata, T. (2020) Morphometric Changes and Imaging Findings of Diffuse Liver Disease in Relation to Intrahepatic Hemodynamics. *Japanese Journal of Radiology*, **38**, 833-852. <https://doi.org/10.1007/s11604-020-00978-6>
- [10] Maeso-Díaz, R., Ortega-Ribera, M., Fernández-Iglesias, A., Hide, D., Muñoz, L., Hessheimer, A.J., Vila, S., Francés, R., Fondevila, C., Albillos, A., Peralta, C., Bosch, J., Tacke, F., Cogger, V.C. and Gracia-Sancho, J. (2018) Effects of Aging on Liver Microcirculatory Function and Sinusoidal Phenotype. *Aging Cell*, **17**, e12829. <https://doi.org/10.1111/acel.12829>
- [11] Davies, T., Wythe, S., O'Beirne, J., Martin, D. and Gilbert-Kawai, E. (2017) Review Article: The Role of the Microcirculation in Liver Cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **46**, 825-835. <https://doi.org/10.1111/apt.14279>
- [12] Aydın, M.M. and Akçalı, K.C. (2018) Liver Fibrosis. *Turkish Journal of Gastroenterology*, **29**, 14-21. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17330>
- [13] Roehlen, N., Crouchet, E. and Baumert, T.F. (2020) Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*, **9**, 875-888. <https://doi.org/10.3390/cells9040875>
- [14] Dhar, D., Baglieri, J., Kisseleva, T. and Brenner, D.A. (2020) Mechanisms of Liver Fibrosis and Its Role in Liver Cancer. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*, **245**, 96-108. <https://doi.org/10.1177/1535370219898141>
- [15] Garbuzenko, D.V. (2022) Pathophysiological Mechanisms of Hepatic Stellate Cells Activation in Liver Fibrosis. *World Journal of Clinical Cases*, **10**, 3662-3676. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i12.3662>
- [16] Friedman, S.L. and Pinzani, M. (2022) Hepatic Fibrosis 2022: Unmet Needs and a Blueprint for the Future. *Hepatology*, **75**, 473-488. <https://doi.org/10.1002/hep.32285>
- [17] Foglia, B., Cannito, S., Bocca, C., Parola, M. and Novo, E. (2019) ERK Pathway in Activated, Myofibroblast-Like, Hepatic Stellate Cells: A Critical Signaling Crossroad Sustaining Liver Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 2700. <https://doi.org/10.3390/ijms20112700>
- [18] Yang, F., Li, H., Li, Y., Hao, Y., Wang, C., Jia, P., Chen, X., Ma, S. and Xiao, Z. (2021) Crosstalk between Hepatic Stellate Cells and Surrounding Cells in Hepatic Fibrosis. *International Immunopharmacology*, **99**, Article ID: 108051. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108051>
- [19] Iwakiri, Y. (2007) The Molecules: Mechanisms of Arterial Vasodilatation Observed in the Splanchnic and Systemic Circulation in Portal Hypertension. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **41**, S288-S294. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181468b4c>
- [20] Bosch, J., Groszmann, R.J. and Shah, V.H. (2015) Evolution in the Understanding of the Pathophysiological Basis of Portal Hypertension: How Changes in Paradigm Are Leading to Successful New Treatments. *Journal of Hepatology*, **62**, S121-S130. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.003>
- [21] Iwakiri, Y. (2012) Endothelial Dysfunction in the Regulation of Cirrhosis and Portal Hypertension. *Liver International*, **32**, 199-213. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02579.x>
- [22] Luo, N., Li, J., Wei, Y., Lu, J. and Dong, R. (2021) Hepatic Stellate Cell: A Double-Edged Sword in the Liver. *Physiological Research*, **70**, 821-829. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934755>
- [23] Zou, G.L., Zuo, S., Lu, S., Hu, R.H., Lu, Y.Y., Yang, J., Deng, K.S., Wu, Y.T., Mu, M., Zhu, J.J., Zeng, J., Zhang, B.F., Wu, X., Zhao, X.K. and Li, H.Y. (2019) Bone Morphogenetic Protein-7 Represses Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis via Regulation of TGF- β /Smad Signaling Pathway. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 4222-4234. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i30.4222>
- [24] Shenoda, B. and Boselli, J. (2019) Vascular Syndromes in Liver Cirrhosis. *Clinical Journal of Gastroenterology*, **12**, 387-397. <https://doi.org/10.1007/s12328-019-00956-0>
- [25] 徐德强, 杨俊. 肝硬化门静脉血栓形成的相关性研究[J]. 中华肝病杂志, 2020, 28(7): 573-579. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20190404-00107>
- [26] 蒋焯, 夏炳兰, 柏斗胜. 超声评估乙型肝炎肝硬化患者抗病毒干预后肝脏血流动力学变化的临床价值[J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23(5): 596-599. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2159.2018.05.016>
- [27] Bolognesi, M., Di Pascoli, M., Verardo, A. and Gatta, A. (2014) Splanchnic Vasodilation and Hyperdynamic Circulatory Syndrome in Cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 2555-2563. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2555>

-
- [28] McAvoy, N.C., Semple, S., Richards, J.M., Robson, A.J., Patel, D., Jardine, A.G., Leyland, K., Cooper, A.S., Newby, D.E. and Hayes, P.C. (2016) Differential Visceral Blood Flow in the Hyperdynamic Circulation of Patients with Liver Cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **43**, 947-954. <https://doi.org/10.1111/apt.13571>
- [29] Csak, T. and Bernstein, D. (2022) Hepatorenal Syndrome: Pathophysiology. *Clinical Liver Disease*, **26**, 165-179. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.01.013>
- [30] McConnell, M. and Iwakiri, Y. (2018) Biology of Portal Hypertension. *Hepatology International*, **12**, 11-23. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9826-x>
- [31] Payancé, A. and Rautou, P.E. (2018) Cirrhosis Regression: Extrahepatic Angiogenesis and Liver Hyperarterialization Persist. *Clinical Science (London)*, **132**, 1341-1343. <https://doi.org/10.1042/CS20180129>