

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 12 月 18 日 第 25 卷 第 35 期 (Volume 25 Number 35)



35 / 2017

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

- 3089 警惕深在性囊性胃炎可能是高分化腺癌

夏靖媛, 纪小龙

- 3094 非酒精性脂肪肝的研究历程与展望

叶俊钊, 钟碧慧

- 3104 直肠癌MRI研究进展

蔡嵘, 任刚

- 3109 关于低位直肠手术的几点思考

丁永斌, 王鹏

- 3115 中药对肠道黏膜免疫保护的影响及其意义

龙承星, 郭艳芳, 刘娅薇, 彭昕欣, 谭周进

基础研究

- 3123 金荞麦提取物主要活性成份在溃疡性结肠炎模型小鼠体内的组织分布

葛飞, 祁明明, 刘丽娜, 严磊, 康安, 朱时林, 季瑜, 田祖成, 代海峰, 葛乃建

临床研究

- 3133 *ENOSF1*基因多态性预测结直肠癌患者卡培他滨治疗安全性

王鑫, 谢甲贝, 吴刚, 李修岭, 韩双印

文献综述

- 3141 mTOR信号通路与肝星状细胞功能的关系

彭敏, 阳学风

3149 困难胆管插管的处理进展

吴东霞, 陈亚东, 刘鹏

临床实践

3155 自动曝光技术结合迭代法重建技术对肝脏CT辐射剂量的影响

沈仁福, 严忠浩, 王瑾

3161 四种常见肿瘤标记物联合检测在肝胆系统良恶性疾病中的临床价值

周常富, 纪金星

病例报告

3167 食管静脉曲张破裂出血患者合并类白血病反应1例

陈炳芳, 张银, 孙静, 沈婷, 王莉, 陈建平

附录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2017年国内国际会议预告

志谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 3103 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 3114 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 3122 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 3132 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 3140 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 3148 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 3160 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 3166 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 谭周进, 教授, 博士生导师, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. 主要从事中医药防治脾胃病的微生物生态学机理及制剂研究. 现任湖南省微生物学会常务理事, 湖南省重点学科“方剂学”学术带头人, 湖南省高层次卫生人才“225”工程学科带头人, 湖南省高校学科带头人. 主持科研项目20项, 获省部级科技成果奖4项、国家发明专利10项, 主编专著3部, 发表学术论文290多篇, 其中SCI 收录6篇, CSCD收录150余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 杜冉冉; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-12-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Cheical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 25 Number 35 December 18, 2017

EDITORIAL

3089 Well-differentiated adenocarcinoma may be misdiagnosed as gastritis cystica profunda

Xia JY, Ji XL

3094 Landmarks in research of nonalcoholic fatty liver disease

Ye JZ, Zhong BH

3104 Magnetic resonance imaging of rectal cancer

Cai R, Ren G

3109 Ponderings on low rectal surgery

Ding YB, Wang P

3115 Immunoprotective effect of traditional Chinese medicine on intestinal mucosa

Long CX, Guo YF, Liu YW, Peng XX, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

3123 Tissue distribution of main active components of *Fagopyrum cymosum* extracts in mice with ulcerative colitis

Ge F, Qi MM, Liu LN, Yan J, Kang A, Zhu SL, Ji Y, Tian ZC, Dai HF, Ge NJ

CLINICAL RESEARCH

3133 Single nucleotide polymorphisms of *ENOSF1* are predictors of therapeutic safety of capecitabine in colorectal cancer

Wang X, Xie JB, Wu G, Li XL, Han SY

REVIEW

3141 Relationship between mTOR signaling pathway and hepatic stellate cells function

Peng M, Yang XF

- 3149 Advances in management of difficult biliary access

Wu DX, Chen YD, Liu P

CLINICAL PRACTICE

- 3155 Effect of automatic exposure technique combined with iterative reconstruction on radiation dose of liver
computed tomography

Shen RF, Yan ZH, Wang J

- 3161 Clinical value of combined detection of four common tumor markers in benign and malignant hepatobiliary
system diseases

Zhou CF, Ji JX

CASE REPORT

- 3167 Esophagogastric variceal bleeding with leukemoid reaction: A case report

Chen BF, Zhang Y, Sun J, Shen T, Wang L, Chen JP

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 35 December 18, 2017

APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT

- Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Ran-Ran Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 18, 2017

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

mTOR信号通路与肝星状细胞功能的关系

彭敏, 阳学风

彭敏, 阳学风, 南华大学附属南华医院消化内科 湖南省衡阳市 421002

彭敏, 在读硕士, 主要从事肝纤维化基础与临床方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81373465.

作者贡献分布: 本综述由彭敏进行文献查阅与论文书写; 阳学风对主要内容进行修改与审核.

通讯作者: 阳学风, 教授, 421002, 湖南省衡阳市珠晖区东风南路336号, 南华大学附属南华医院消化内科. yxf9988@126.com
电话: 0734-8358043

收稿日期: 2017-09-26

修回日期: 2017-11-07

接受日期: 2017-11-10

在线出版日期: 2017-12-18

Relationship between mTOR signaling pathway and hepatic stellate cells function

Min Peng, Xue-Feng Yang

Min Peng, Xue-Feng Yang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang 421002, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373465.

Correspondence to: Xue-Feng Yang, Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, 336 Dongfeng South Road, Zhuhui District, Hengyang 421002, Hunan Province, China. yxf9988@126.com

Received: 2017-09-26

Revised: 2017-11-07

Accepted: 2017-11-10

Published online: 2017-12-18

Abstract

The activation of hepatic stellate cells (HSCs) is generally considered to be the central link in the

formation of hepatic fibrosis. Various factors can regulate the function of HSCs through multiple signaling pathways, of which the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway is especially important. Elucidating the relationship between the mTOR signaling pathway and the proliferation, apoptosis, autophagy, and senescence of HSCs can provide new therapeutic targets and methods for the clinical treatment of hepatic fibrosis. This paper discusses the relationship between the mTOR signaling pathway and the function of HSCs.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mammalian target of rapamycin; Hepatic stellate cell; Hepatic fibrosis

Peng M, Yang XF. Relationship between mTOR signaling pathway and hepatic stellate cells function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(35): 3141-3148 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3141.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i35.3141>

摘要

肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的活化被普遍认为是形成肝纤维化的中心环节. 各种因素可通过多种信号通路来调节HSCs的功能, 其中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路是重要的一条通路. 因此, 深入研究mTOR信号通路与HSCs增殖、凋亡、自噬、衰老的关系, 可为临床上肝纤维化的治疗提供新的靶点及方法. 本文就mTOR信号通路与HSCs功能关系的研究进展作一综述.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 肝星状细胞; 肝纤维化

核心提要: 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的活化被普遍认为是形成肝纤维化的中心环节。各种因素可通过多种信号通路来调节HSCs的功能, 其中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路是重要的一条通路, 本文就mTOR信号通路与HSCs功能关系的研究进展作一综述。

彭敏, 阳学风. mTOR信号通路与肝星状细胞功能的关系. 世界华人消化杂志 2017; 25(35): 3141-3148 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3141.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i35.3141>

0 引言

肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的活化被普遍认为是形成肝纤维化的中心环节^[1], 在肝纤维化的演变过程中扮演着重要角色。有研究表明, 各种慢性刺激可通过多种信号通路来调节HSCs的功能, 其中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路是重要的一条通路。因此, 深入研究mTOR信号通路与HSCs增殖、凋亡、自噬、衰老的关系, 可为临床上治疗肝纤维化提供新的药物靶点。

1 mTOR信号通路概述

mTOR作为一种丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白激酶, 是磷脂酰肌醇-3-激酶-相关蛋白激酶(PIKK)家族的成员, 位于磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路的下游, 可受多种因素影响, 如生长因子、营养物质、能量状态、氧化应激等^[2], 磷酸化其下游的靶蛋白, 调控基因转录和蛋白表达, 进而影响细胞生理活动^[3]。mTOR分为两种不同的复合物形式: 对雷帕霉素敏感的mTORC1包括mTOR、Raptor(regulatory-associated protein of mTOR)、mLST8(mammalian lethal with sec-13 protein 8)、PRAS40(proline-rich Akt substrate of 40 kDa)和DEPTOR(DEP domain-containing mTOR-interacting protein); 和不敏感的mTORC2包括mTOR、Rictor(rapamycin insensitive companion of mTOR)、mSIN1(mammalian stress-activated protein kinase interacting protein 1)、Pitor(protein observed with RICTOR)、mLST8和DEPTOR^[4]。前者主要调节细胞生长、增殖、凋亡、自噬、衰老和能量代谢, 后者主要与细胞骨架重组和细胞存活有关^[5]。故本文主要探讨的mTORC1对HSCs功能活动的影响。

1.1 mTOR上游信号通路 mTOR汇聚了来自生长因子如胰岛素及胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)、有丝分裂原、氨基酸、葡萄糖、氧化应激等信号刺激, 其信号通路较复杂, 大致分为PI3K/Akt依赖性和非依赖性两大途径。

1.1.1 PI3K/Akt依赖途径: 正常情况下, 细胞外的生长因子如胰岛素及IGF-1可通过跨膜的胰岛素受体酪氨酸激酶激活PI3K, 被激活的PI3K把磷脂酰肌醇2磷酸转化为磷脂酰肌醇3磷酸(phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP3), 并在磷脂酰肌醇脂依赖性蛋白激酶1的作用下磷酸化Akt使其被激活。活化的Akt使结节性硬化物2(tuberous sclerosis complex 2, TSC2)磷酸化, 从TSC1/TSC2复合物解聚出来, 使被TSC1/TSC2复合物抑制的Rheb(ras homolog enriched in brain)活性增强, 上调mTOR的活性。抑癌基因PTEN(具有磷酸酶活性的张力蛋白同源基因)可以逆转PI3K所催化的反应, 使PIP3去磷酸化, 介导PI3K/Akt途径的负向调控作用^[6]。

1.1.2 PI3K/Akt非依赖性途径: 营养物质、能量状态、氧化应激等对mTOR的调节则主要通过PI3K/Akt非依赖性途径。缺氧会影响线粒体呼吸链, 降低对葡萄糖的利用, 继而使胞内三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成减少, AMP/ATP比值升高, 使AMP激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)被激活, 激活TSC1/TSC2复合物活性, 抑制其下游的Rheb, 进而抑制mTOR活性。AMPK也可直接作用于mTOR抑制其活性^[7]。有研究^[8]指出, 转化生长因子 β 激活激酶1(TGF- β -activated kinase 1, TAK1)及受细胞质内Ca²⁺浓度升高调节的钙调素依赖性蛋白激酶激酶 β 也能激活AMPK, 进而序贯抑制mTOR活性。

细胞内氨基酸(如亮氨酸)浓度升高可激活Ras/丝裂原蛋白激酶的激酶/细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路, ERK被激活后可通过抑制TSC1/TSC2复合物从而上调mTOR的活性^[9], Ras也可以直接作用于mTOR中的raptor结构域, 使其被磷酸化, 从而活化mTOR的功能^[10], 亮氨酸浓度降低则会抑制mTOR活性^[11]。氨基酸也能使mTOR转移至溶酶体并使其活化^[12], 这种激活作用依赖于RagGTP酶, Ragulator复合体和v-ATP酶(vacuolar H⁺-ATPase)^[13]。但不同氨基酸对mTOR的调控有差别, 亮氨酸通过活化RagGTP酶而上调mTOR, 但谷氨酰胺对mTOR的激活并不需要调节因子, 但需要v-ATP酶和Arf1 GTP酶起作用^[14]。

1.2 mTOR下游信号通路 mTOR能磷酸化其下游的靶蛋白包括核糖体S6蛋白激酶(ribosomal protein S6 kinase, S6K, p70S6K)和真核启动因子4E结合蛋白

1(eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1, 4EBP1), 他们可以调节下游蛋白质的翻译. mTOR磷酸化S6K及其激酶, 参与多种底物mRNA的成熟和蛋白翻译^[15]. 与S6K不同, 4EBP1可与真核细胞翻译启动因子-4E(eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF4E)相结合而抑制蛋白的翻译. 当mTOR磷酸化4EBP1后, 4EBP1从eIF4E中解离出来, 促进下游多种蛋白质的合成, 解除了对蛋白翻译的抑制作用, 从而促进更多细胞从G1期向S期的转变, 加快了细胞周期的进程^[2,16].

除p70S6K和4E-BP1外, mTOR还可以作用于一些其他底物, 如mTOR可直接下调自噬作用相关激酶复合物ULK1/Atg13/FIP200的活性, 来负性调节自噬, 控制生长; mTOR可促使SREBP1/2从内质网向细胞核转移, 提高PPAR γ 表达及活性, 进一步调控与脂质代谢相关基因表达^[17]; 生长因子受体结合蛋白10是胰岛素信号通路的负调控因子^[18], 其胰岛素诱导的磷酸化级联反应也是mTOR依赖性的. 除此之外, mTOR还可以调节过氧化物酶体增殖物活化受体协同刺激因子-1 α 的活性及线粒体的功能^[19].

2 mTOR信号通路与HSCs功能关系

通常肝脏受到损伤后会进行再生和自我修复, 当肝脏损伤和炎症长时间持续进展时, 肝脏不能正常再生并导致肝纤维化. 肝纤维化是各种慢性肝病进一步发展成为肝硬化所共有的病理改变和必经途径. HSCs是一种来源于肝脏的间质细胞, 主要位于肝内窦周Disse腔隙, 形态不规则, 占肝内细胞总数的5%-15%, 具有合成、分泌细胞外基质及产生胶原酶的功能^[20], 在正常情况下的HSCs处于静止状态, 胞内富含维生素A和甘油三酯的脂滴, 在各种致病因素(包括炎症、肿瘤、氧化应激、毒物等)刺激下, HSCs增殖活化, 脂滴减少甚至消失, 其表型转化为肌纤维母细胞, 表达其活化标志蛋白 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)并导致以I型胶原为主的大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积^[21]. HSCs的活化被普遍认为是形成肝纤维化的中心环节^[22]. Hernández-Gea等^[23]发现细胞外基质的集聚导致疤痕组织进行性取代肝实质, 是肝纤维化形成的细胞学基础. 在各种因素作用下, 肝细胞、库普弗细胞(kupffer cell, KC)、内皮细胞以及星状细胞自身可产生多种细胞因子和活化产物等, 通过各种信号通路来调节HSCs的功能, 其中PI3K/Akt/mTOR是重要的一条通路. 故对mTOR信号通路与HSCs功能的研究,

可为临床上肝纤维化的治疗提供新的靶点及方法.

2.1 mTOR信号通路与HSCs增殖的关系 Lee等^[22]研究表明HSCs的增殖活化在肝纤维化的发生发展中起着至关重要的作用. 因此, 研究HSCs增殖的机制对了解肝纤维化的形成具有重要意义.

近年来许多研究表明, PI3K/Akt通路在HSCs增殖、凋亡中扮演重要角色. 激活PI3K可以活化下游激酶Akt, 促进HSCs增殖、抑制HSCs凋亡. Xiao等^[24]的研究数据揭示, 在HSCs增殖过程中PI3K/Akt信号通路占主导作用, GATA结合蛋白2伴侣蛋白(friend of GATA-2, FOG2)抑制PI3K/Akt活化, 而miRNA-200b(miR-200b)可引起FOG2的下调进而使Akt磷酸化从而活化PI3K/Akt信号通路, 增加基质金属蛋白酶2的表达, 显著促进人HSCs的增殖和迁移, 认为miR-200b可能是HSCs活化和肝纤维化进展的标志. 雷帕霉素处理HSCs可抑制p70S6K磷酸化, 并抑制I型胶原、DNA合成以及干扰细胞周期进程^[25]. Lee等^[26]研究表明在体外实验中和CCL4诱导的肝纤维化模型中激活PI3K对HSCs的增殖发挥了重要作用. 李波等^[27]通过将华支睾吸虫囊蚴经口灌胃感染C3H/HeN小鼠, 结果表明 α -SMA、转化生长因子- β 1(transforming growth factor-beta 1, TGF- β 1)、p-PI3K、p-Akt和p-mTOR蛋白表达水平升高, 提示PI3K/Akt/mTOR信号通路可能参与肝纤维化的发生发生. Sancho-Bru等^[28]将HSCs与Huh7细胞共培养, 发现Huh7细胞主要通过活化PI3K/Akt通路从而促进HSCs的增殖. 利用Ad-SMAdnPI3K转染HSCs, 培养72 h后发现细胞数量减少; 进一步研究^[29]表明Ad-SMAdnPI3K转染的HSCs与对照组比较, 细胞周期蛋白D1表达明显降低. 雷帕霉素是PI3K/AKT/mTOR信号通路抑制剂, 抑制其激酶活性, 阻断其细胞通路, 抑制细胞分化和增殖^[30]. KC为肝内的巨噬细胞, 雷帕霉素阻断KC的PI3K/AKT/mTOR信号通路, 减少细胞因子如肿瘤坏死因子- α 、TGF- β 1等释放, 抑制HSCs增殖活化^[31]. 由此可见, mTOR信号通路对促进HSCs增殖发挥了重要作用.

2.2 mTOR信号通路与HSCs凋亡的关系 细胞凋亡是一种程序性细胞死亡过程, 是机体清除衰老、损伤、畸变细胞的重要方式, 是由Kerr等^[32]于1972年根据细胞形态学改变提出来的. 活化HSCs数量的增多是肝纤维化形成的中心环节, 凋亡则导致其数量减少. 因此, 通过诱导HSCs凋亡, 可减少活化HSCs的数量、抑制其分泌ECM或促进ECM降解, 可以达到缓解甚至逆转肝纤维化的目的^[33].

Su等^[34]用不同浓度的维生素C(vitamin C, VC)处理体外HSCs, 发现VC处理的HSCs凋亡增加, 随着VC浓度增加, 检测到细胞内c-myc、cyclin D1、mTOR mRNA下降幅度增大, 证明VC通过同时抑制c-myc/cyclin D1和mTOR通路促进HSCs凋亡。Wu等^[35]指出肝纤维化的发展与活化HSCs中p-PI3K、p-Akt、p-mTOR和p-S6K的水平增加相关, 并通过后续实验发现葫芦素E通过激活AMPK、抑制mTOR信号通路诱导了活化HSCs凋亡, 缓解了硫代乙酰胺诱导的肝纤维化。Peng等^[36]通过用丹参素作用于四氯化碳处理的小鼠后检测发现, 裂解半胱天冬酶3水平、TUNEL阳性HSCs数量明显增加, 活化HSCs的凋亡也显著增加, Akt、mTOR、p70S6K的磷酸化明显被抑制。有利的证明了丹参素通过抑制mTOR通路促进HSCs凋亡。Hao等^[37]用索拉非尼处理体外HSCs 24 h, 发现经索拉非尼处理的HSCs自噬及凋亡均增加, 并检测到p-Akt、p-mTOR、p-p70S6K水平下降, 证明索拉非尼通过抑制Akt/mTOR/p70S6K信号通路, 诱导了HSCs自噬性细胞死亡及凋亡。综合相关研究结果证明, 通过抑制mTOR信号通路促进HSCs凋亡有利于缓解肝纤维化。

2.3 mTOR信号通路与HSCs自噬的关系 自噬(autophagy)是降解细胞内受损、老化的细胞器及错误折叠的大分子蛋白的一种细胞代谢过程。与细胞的增殖、凋亡、衰老一样, 都在生物的生长发育过程中发挥重要的作用^[38]。自噬被称为II型程序性细胞死亡, 全过程均在同一细胞内完成, 是真核细胞蛋白降解的重要途径。细胞自噬的形成主要由特异的双层膜或多层膜结构包裹部分胞质和所需降解的细胞器及错误折叠的蛋白等形成自噬小体(autophagosome), 自噬小体再与溶酶体融合形成自噬溶酶体(autophagolysosome), 在溶酶体酸性蛋白酶的作用下进一步降解自噬体内内容物^[39], 其降解产物氨基酸、游离脂肪酸等可被重复利用, 从而实现细胞器更新和内环境稳态。根据将细胞内底物运送至溶酶体腔的方式差异, 自噬可分为3种主要形式: 大自噬(macroautophagy)、分子伴侣介导的自噬和小自噬(microautophagy), 近期的研究又发现了一些细胞器特异性的自噬现象, 如线粒体自噬(mitophagy)、聚集体自噬(aggrephagy)等^[40], 由于小自噬和分子伴侣介导的自噬过程与机制尚不完全明确, 故本文就大自噬进行探究。

在HSCs、且可能在其他发生纤维化的细胞中, 由自噬降解脂滴所提供的能量对推动细胞活化的代谢途径起着关键作用^[41]。HSCs的活化与自噬相关。抑制HSCs自噬导致了脂滴积聚并伴随总ATP水平的下降。

用etomoxir抑制脂肪酸氧化可以阻断HSCs活化, 这与抑制自噬的方式相似^[42]。Thoen等^[43]研究发现HSCs活化过程伴随着自噬被激活, 若下调自噬水平将显著抑制其活化, 下调HSCs的自噬水平可能减弱肝纤维化。Miyamae等^[44]研究发现粉防己碱通过抑制HSCs自噬导致胞内脂滴的积累。Hernández-Gea等^[23]研究证实HSCs内脂自噬是通过分解甘油三脂得到非酯化脂肪酸, 而该产物可进入线粒体, 以 β 氧化的方式生成ATP, 维持细胞内能量平衡并对HSCs活化输送能量。

研究发现PI3K/Akt/mTOR信号通路在自噬中发挥关键的调节作用。mTOR作为自噬启动阶段的关键调节因子, 抑制自噬的发生, 是自噬的负调控分子。其中mTORC1是自噬过程的主要调节因子。王冰莹等^[45]研究发现使用TGF- β 1诱导LX-2细胞48、72 h得出结论: TGF- β 1刺激时间越长, HSCs活化的程度及自噬水平就越高, 而mTOR分子及其下游通路分子活性被抑制程度越高。Jin等^[46]指出, 氧化应激状态下通过钙依赖性的AMPK-mTOR和PKC θ 通路诱导的自噬可引起HSCs的活化。

另外一些研究表明, 抑制mTOR信号通路可明显减轻肝纤维化。Lee等^[47]证明天然化合物可以通过抑制mTOR依赖性信号通路诱导自噬减轻肝纤维化。Yang等^[48]研究指出咖啡酸苯乙酯可能是通过抑制Akt/mTOR信号通路诱导的HSCs自噬减轻肝纤维化。Hao等^[37]研究证明索拉非尼通过抑制Akt/mTOR/p70S6K信号通路, 诱导了HSCs自噬性细胞死亡及凋亡。下调mTOR信号通路从而促进自噬, 可以促进HSCs活化, 亦可使HSCs发生自噬性细胞死亡, 可能与HSCs不同状态及不同的药物作用等因素相关, 这需要进一步深入研究。

2.4 mTOR信号通路与HSCs衰老的关系 细胞衰老是指细胞出现不可逆转的生长停滞。衰老细胞主要有以下4个特征: (1)细胞被永久地停滞在细胞周期G0或G1期, 但仍然具有代谢活性^[49]; (2)细胞的一些结构与功能发生改变; (3)衰老的细胞不易发生凋亡; (4)与细胞衰老有关的分泌功能被改变。与静止期细胞不同的是, 衰老细胞的生长停滞是永久的, 收到特定的生理刺激也不能进行细胞增殖。因此, 衰老使细胞处于一种相对稳定的状态。

Krizhanovsky等^[50]研究发现, 细胞衰老重要标志物细胞衰老相关 β -半乳糖苷酶表达区域, α -SMA的表达下降, ECM沉积明显下降; 而在被敲除细胞衰老基因p53的实验性肝纤维化小鼠中, HSCs的衰老被阻

滞, 肝纤维化水平明显升高; 活化HSCs的增殖通路(如AKT通路)的激活触发了细胞衰老的开始. 潘静^[51]通过使用日本血吸虫可溶性虫卵抗原(soluble egg antigens, SEA)作用于体外培养的HSCs(LX-2细胞)检测SEA对LX-2细胞衰老的影响, 得出结论: SEA能诱导LX-2细胞衰老, SEA可能通过促进HSCs衰老从而抗肝纤维化. 减少活化的HSCs数目以及抑制其活性是逆转肝纤维化的重要途径. 他通过诱导活化HSCs衰老、促进活化HSCs凋亡^[52]等方式实现.

目前, 许多调节性蛋白可以诱导细胞衰老, 其中肿瘤抑制通路p53通路以及Rb通路在诱导细胞衰老过程中起着非常重要的作用, 且大部分细胞衰老都是由这两个通路介导的. 近年来, mTOR及其相关信号通路在调控衰老中的作用逐渐被了解. 多种生物模型研究表明, 通过基因敲除、雷帕霉素处理或饮食限制等方法来抑制mTOR通路, 可延缓衰老、延长寿命^[53]. 研究^[54]发现, 敲除PTEN基因激活PI3K/Akt以及mTOR信号通路通过促进p53和p21的表达而诱导衰老. 在衰老小鼠造血干细胞中发现mTOR活化增加^[55]. 用雷帕霉素处理线虫、果蝇和小鼠等可以显著延长其寿命^[56]. 在小鼠模型中, 持续性激活Wnt信号通路可导致皮肤干细胞老化出现毛发脱落, 应用雷帕霉素抑制mTOR的激活可以显著缓解这种表型出现^[57]. Nakano等^[58]研究发现支链氨基酸通过mTOR信号通路上调p21蛋白增强了DNA损伤诱导的细胞衰老. 这些结果表明, 激活mTOR信号通路在引起细胞老化过程中起重要作用.

然而, 有些研究者认为mTOR是衰老的负调控因子, 这与它被广泛认可为负向调控组织老化相符^[59], 此外, mTOR被P53抑制, P53促进细胞衰老. Bu等^[60]研究发现联合使用雷帕霉素及5-氟尿嘧啶促进肝癌细胞凋亡和衰老. 因此, mTOR信号通路对细胞衰老的作用是有争议的. 目前暂无关于mTOR信号通路与HSCs衰老的相关研究, 因此, 深入研究mTOR信号通路与HSCs衰老的关系, 将为研发新的治疗肝纤维化药物奠定理论和实验基础.

3 结论

mTOR信号通路与HSCs增殖、自噬、凋亡都存在着联系, 并影响着HSCs的生物活动. 激活mTOR信号通路促进HSCs增殖、抑制HSCs凋亡、自噬, 但目前尚有很多问题待解决, 抑制mTOR通路从而促进自噬, 可以促进HSCs活化, 亦可使HSCs发生自噬性细胞死亡, 那么通过药物作用于mTOR通路来探究调控HSCs自噬与存活的关系有待更深入研究; 相关研究表明, mTOR

信号通路对细胞衰老的作用尚有争议, 这可能与不同细胞、不同环境下对衰老的调节不同有关. 因此探究mTOR信号通路对HSCs衰老的影响需要进行进一步研究. 应用高选择性的作用于mTOR信号通路靶向药物抑制HSCs增殖、自噬, 促进HSCs凋亡、衰老将为治疗和逆转肝纤维化提供新途径.

文章亮点

背景资料

目前肝纤维化的防治仍缺乏有效的药物治疗. 进一步研究和探讨哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路和肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)功能关系的研究进展并予以总结, 为治疗和逆转肝纤维化提供新的理论依据.

研发前沿

活化HSCs被普遍认为是肝纤维化形成的中心环节, mTOR信号通路参与调控细胞的功能, 但具体机制尚不十分明确, 目前mTOR信号通路和HSCs功能关系受到越来越多学者关注.

相关报道

各种慢性刺激可通过多种信号通路来调节HSCs的功能, 其中mTOR信号通路是重要的一条通路.

创新盘点

本文对mTOR信号通路、mTOR信号通路和HSCs功能关系的近期研究进展进行了综述.

应用要点

肝纤维化是慢性肝病发展为肝硬化的关键阶段, 应用高选择性的作用于mTOR信号通路靶向药物抑制HSCs增殖、自噬, 促进HSCs凋亡、衰老将为治疗和逆转肝纤维化提供新途径.

名词解释

肝星状细胞(HSCs): 是ECM的主要来源, HSCs激活并转化为肌成纤维细胞样细胞, 各种致纤维化因素均把HSCs作为最终靶细胞. 正常情况下HSCs处于静止状态, 当肝脏受到炎症或机械刺激等损伤时, HSCs被激活, 其表型由静止型转变为激活型; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR): 是细胞生长和增殖的重要调节因子. 大量研究显示mTOR信号途径调控异常与细胞增殖密切相关.

同行评价

本文全面综述了mTOR的上、下游信号通路、mTOR信号通路与HSCs(增殖、凋亡、自噬、衰老等)功能的关系. 对研究mTOR信号通路与肝星状细胞功能的关系具有一定的实验指导作用和价值.

同行评议者

陈卫刚, 教授, 主任医师, 新疆石河子市石河子大学医学院第一附属医院消化内科; 顾生旺, 主任医师, 解放军第八二医院感染内科; 夏金荣, 副教授, 主任医师, 东南大学附属中大医院消化内科; 张国, 主任医师, 广西壮族自治区人民医院消化内科; 张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院消化内科

4 参考文献

- Duval F, Moreno-Cuevas JE, González-Garza MT, Maldonado-Bernal C, Cruz-Vega DE. Liver fibrosis and mechanisms of the protective action of medicinal plants targeting inflammation and the immune response. *Int J Inflam* 2015; 2015: 943497 [PMID: 25954568 DOI: 10.1155/2015/943497]
- Laplanche M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149: 274-293 [PMID: 22500797 DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.017]
- 丁亦含, 李玉峰. mTOR信号通路与自噬、凋亡之间的相互关系. *现代医学* 2015; 43: 801-804
- Kennedy BK, Lamming DW. The Mechanistic Target of Rapamycin: The Grand Conductor of Metabolism and Aging. *Cell Metab* 2016; 23: 990-1003 [PMID: 27304501 DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.009]
- Wu J, Kong F, Pan Q, Du Y, Ye J, Zheng F, Li H, Zhou J. Autophagy protects against cholesterol-induced apoptosis in pancreatic β -cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 482: 678-685 [PMID: 27865837 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.11.093]
- 常立功, 黄培林. mTOR信号通路与大肠癌演进相关性的研究进展. *东南大学学报* 2013; 32: 243-246
- Shaw RJ. LKB1 and AMP-activated protein kinase control of mTOR signalling and growth. *Acta Physiol (Oxf)* 2009; 196: 65-80 [PMID: 19245654 DOI: 10.1111/j.1748-1716.2009.01972.x]
- Fasolo A, Sessa C. Targeting mTOR pathways in human malignancies. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 2766-2777 [PMID: 22475451 DOI: 10.2174/138161212800626210]
- Hardt M, Chantaravisoont N, Tamanoi F. Activating mutations of TOR (target of rapamycin). *Genes Cells* 2011; 16: 141-151 [PMID: 21210909 DOI: 10.1111/j.1365-2443.2010.01482.x]
- 朱枫, 马利伟, 童坦君. mTOR与S6K在衰老进程中的作用. *生物化学与生物物理进展* 2014; 41: 443-448
- Nicklin P, Bergman P, Zhang B, Triantafellow E, Wang H, Nyfeler B, Yang H, Hild M, Kung C, Wilson C, Myer VE, MacKeigan JP, Porter JA, Wang YK, Cantley LC, Finan PM, Murphy LO. Bidirectional transport of amino acids regulates mTOR and autophagy. *Cell* 2009; 136: 521-534 [PMID: 19203585 DOI: 10.1016/j.cell.2008.11.044]
- Efeyan A, Zoncu R, Sabatini DM. Amino acids and mTORC1: from lysosomes to disease. *Trends Mol Med* 2012; 18: 524-533 [PMID: 22749019 DOI: 10.1016/j.molmed.2012.05.007]
- Rebsamen M, Pochini L, Stasyk T, de Araújo ME, Galluccio M, Kandasamy RK, Snijder B, Fauster A, Rudashevskaya EL, Bruckner M, Scorzoni S, Filipek PA, Huber KV, Bigenzahn JW, Heinz LX, Kraft C, Bennett KL, Indiveri C, Huber LA, Superti-Furga G. SLC38A9 is a component of the lysosomal amino acid sensing machinery that controls mTORC1. *Nature* 2015; 519: 477-481 [PMID: 25561175 DOI: 10.1038/nature14107]
- Jewell JL, Kim YC, Russell RC, Yu FX, Park HW, Plouffe SW, Tagliabracci VS, Guan KL. Metabolism. Differential regulation of mTORC1 by leucine and glutamine. *Science* 2015; 347: 194-198 [PMID: 25567907 DOI: 10.1126/science.1259472]
- Lee JE, Lim MS, Park JH, Park CH, Koh HC. S6K Promotes Dopaminergic Neuronal Differentiation Through PI3K/Akt/mTOR-Dependent Signaling Pathways in Human Neural Stem Cells. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 3771-3782 [PMID: 26143260 DOI: 10.1007/s12035-015-9325-9]
- Xie J, Herbert TP. The role of mammalian target of rapamycin (mTOR) in the regulation of pancreatic β -cell mass: implications in the development of type-2 diabetes. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69: 1289-1304 [PMID: 22068611 DOI: 10.1007/s00018-011-0874-4]
- Wang BT, Ducker GS, Barczak AJ, Barbeau R, Erle DJ, Shokat KM. The mammalian target of rapamycin regulates cholesterol biosynthetic gene expression and exhibits a rapamycin-resistant transcriptional profile. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 15201-15206 [PMID: 21876130 DOI: 10.1073/pnas.1103746108]
- Liu F, Roth RA. Grb-IR: a SH2-domain-containing protein that binds to the insulin receptor and inhibits its function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10287-10291 [PMID: 7479769]
- Hung CM, Garcia-Haro L, Sparks CA, Guertin DA. mTOR-dependent cell survival mechanisms. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4: [PMID: 23124837 DOI: 10.1101/cshperspect.a008771]
- 钟佳, 杜瑶, 黄道斌, 杜芳腾, 张吉翔. 细胞自噬与肝纤维化. *生命的化学* 2015; 35: 15-18
- Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 181-194 [PMID: 24566915 DOI: 10.1038/nri3623]
- Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 195-206 [PMID: 21497738 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.005]
- Hernández-Gea V, Ghiassi-Nejad Z, Rozenfeld R, Gordon R, Fiel MI, Yue Z, Czaja MJ, Friedman SL. Autophagy releases lipid that promotes fibrogenesis by activated hepatic stellate cells in mice and in human tissues. *Gastroenterology* 2012; 142: 938-946 [PMID: 22240484 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.044]
- Xiao Y, Wang J, Chen Y, Zhou K, Wen J, Wang Y, Zhou Y, Pan W, Cai W. Up-regulation of miR-200b in biliary atresia patients accelerates proliferation and migration of hepatic stellate cells by activating PI3K/Akt signaling. *Cell Signal* 2014; 26: 925-932 [PMID: 24412919 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.01.003]
- Gäbele E, Reif S, Tsukada S, Bataller R, Yata Y, Morris T, Schrum LW, Brenner DA, Rippe RA. The role of p70S6K in hepatic stellate cell collagen gene expression and cell proliferation. *J Biol Chem* 2005; 280: 13374-13382 [PMID: 15677443 DOI: 10.1074/jbc.M409444200]
- Lee SA, Kang D, Seo SS, Jeong JK, Yoo KY, Jeon YT, Kim JW, Park NH, Kang SB, Lee HP, Song YS. Multiple HPV infection in cervical cancer screened by HPVDNAChip. *Cancer Lett* 2003; 198: 187-192 [PMID: 12957357 DOI: 10.1016/S0304-3835(03)00187-1]

- 10.1016/S0304-3835(03)00312-4]
- 27 李波, 王海玉, 沈莉萍, 方凡, 程晓丹, 张蓓蓓, 张波, 颜超, 汤仁仙, 郑葵阳. PI3K/AKT/mTOR在华支睾吸虫感染小鼠肝纤维化模型中的表达及意义. *中国病原生物学杂志* 2016; 11: 728-731, 737
 - 28 Sancho-Bru P, Juez E, Moreno M, Khurdayan V, Morales-Ruiz M, Colmenero J, Arroyo V, Brenner DA, Ginès P, Bataller R. Hepatocarcinoma cells stimulate the growth, migration and expression of pro-angiogenic genes in human hepatic stellate cells. *Liver Int* 2010; 30: 31-41 [PMID: 19929904 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02161.x]
 - 29 Son G, Hines IN, Lindquist J, Schrum LW, Rippe RA. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase signaling in hepatic stellate cells blocks the progression of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2009; 50: 1512-1523 [PMID: 19790269 DOI: 10.1002/hep.23186]
 - 30 Xu Z, Zhang Y, Jiang J, Yang Y, Shi R, Hao B, Zhang Z, Huang Z, Kim JW, Zhang G. Epidermal growth factor induces HCCR expression via PI3K/Akt/mTOR signaling in PANC-1 pancreatic cancer cells. *BMC Cancer* 2010; 10: 161 [PMID: 20423485 DOI: 10.1186/1471-2407-10-161]
 - 31 翁山耕, 徐常国, 孙颖, 石铮, 林丽娟. 雷帕霉素诱导大鼠肝星状细胞凋亡的研究. *临床肝胆病杂志* 2012; 28: 219-222
 - 32 Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-257 [PMID: 4561027]
 - 33 Schuppan D, Kim YO. Evolving therapies for liver fibrosis. *J Clin Invest* 2013; 123: 1887-1901 [PMID: 23635787 DOI: 10.1172/JCI66028]
 - 34 Su M, Chao G, Liang M, Song J, Wu K. Anticytoproliferative effect of Vitamin C on rat hepatic stellate cell. *Am J Transl Res* 2016; 8: 2820-2825 [PMID: 27398165]
 - 35 Wu YL, Zhang YJ, Yao YL, Li ZM, Han X, Lian LH, Zhao YQ, Nan JX. Cucurbitacin E ameliorates hepatic fibrosis in vivo and in vitro through activation of AMPK and blocking mTOR-dependent signaling pathway. *Toxicol Lett* 2016; 258: 147-158 [PMID: 27363783 DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.06.2102]
 - 36 Peng R, Wang S, Wang R, Wang Y, Wu Y, Yuan Y. Antifibrotic effects of tanshinol in experimental hepatic fibrosis by targeting PI3K/AKT/mTOR/p70S6K1 signaling pathways. *Discov Med* 2017; 23: 81-94 [PMID: 28371611]
 - 37 Hao H, Zhang D, Shi J, Wang Y, Chen L, Guo Y, Ma J, Jiang X, Jiang H. Sorafenib induces autophagic cell death and apoptosis in hepatic stellate cell through the JNK and Akt signaling pathways. *Anticancer Drugs* 2016; 27: 192-203 [PMID: 26629768 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000316]
 - 38 马海龙, 刘万林. 细胞自噬分子机制研究进展. *内蒙古医科大学学报* 2015; 37: 87-92
 - 39 Mallat A, Lodder J, Teixeira-Clerc F, Moreau R, Codogno P, Lotersztajn S. Autophagy: a multifaceted partner in liver fibrosis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 869390 [PMID: 25254217 DOI: 10.1155/2014/869390]
 - 40 Hale AN, Ledbetter DJ, Gawriluk TR, Rucker EB 3rd. Autophagy: regulation and role in development. *Autophagy* 2013; 9: 951-972 [PMID: 24121596 DOI: 10.4161/auto.24273]
 - 41 郭津生. microRNA、细胞自噬与肝纤维化. *临床肝胆病杂志* 2013; 29: 324-326
 - 42 Hernández-Gea V, Friedman SL. Autophagy fuels tissue fibrogenesis. *Autophagy* 2012; 8: 849-850 [PMID: 22617442 DOI: 10.4161/auto.19947]
 - 43 Thoen LF, Guimarães EL, Dollé L, Mannaerts I, Najimi M, Sokal E, van Grunsven LA. A role for autophagy during hepatic stellate cell activation. *J Hepatol* 2011; 55: 1353-1360 [PMID: 21803012 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.07.010]
 - 44 Miyamae Y, Nishito Y, Nakai N, Nagumo Y, Usui T, Masuda S, Kambe T, Nagao M. Tetrandrine induces lipid accumulation through blockade of autophagy in a hepatic stellate cell line. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 477: 40-46 [PMID: 27270032 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.06.018]
 - 45 王冰莹, 杜鸿. TGF- β_1 体外诱导肝星形细胞活化中自噬和mTOR通路的变化. *江苏大学学报(医学版)* 2016; 26: 154-158
 - 46 Jin Y, Bai Y, Ni H, Qiang L, Ye L, Shan Y, Zhou M. Activation of autophagy through calcium-dependent AMPK/mTOR and PKC θ pathway causes activation of rat hepatic stellate cells under hypoxic stress. *FEBS Lett* 2016; 590: 672-682 [PMID: 26848942 DOI: 10.1002/1873-3468.12090]
 - 47 Lee KW, Thiyagarajan V, Sie HW, Cheng MF, Tsai MJ, Chia YC, Weng CF. Synergistic effect of natural compounds on the fatty acid-induced autophagy of activated hepatic stellate cells. *J Nutr Biochem* 2014; 25: 903-913 [PMID: 24857031 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.04.001]
 - 48 Yang N, Dang S, Shi J, Wu F, Li M, Zhang X, Li Y, Jia X, Zhai S. Caffeic acid phenethyl ester attenuates liver fibrosis via inhibition of TGF- β_1 /Smad3 pathway and induction of autophagy pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 486: 22-28 [PMID: 28193525 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.02.057]
 - 49 Li A, Wang J, Wu M, Zhang X, Zhang H. The inhibition of activated hepatic stellate cells proliferation by arctigenin through G0/G1 phase cell cycle arrest: persistent p27(Kip1) induction by interfering with PI3K/Akt/FOXO3a signaling pathway. *Eur J Pharmacol* 2015; 747: 71-87 [PMID: 25498792 DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.11.040]
 - 50 Krizhanovsky V, Yon M, Dickens RA, Hearn S, Simon J, Miething C, Yee H, Zender L, Lowe SW. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell* 2008; 134: 657-667 [PMID: 18724938 DOI: 10.1016/j.cell.2008.06.049]
 - 51 潘静. 日本血吸虫可溶性虫卵抗原诱导肝星状细胞衰老的分子机制研究. 南通市: 南通大学, 2016
 - 52 Zhang X, Han X, Yin L, Xu L, Qi Y, Xu Y, Sun H, Lin Y, Liu K, Peng J. Potent effects of dioscin against liver fibrosis. *Sci Rep* 2015; 5: 9713 [PMID: 25853178 DOI: 10.1038/srep09713]
 - 53 Lamming DW, Ye L, Sabatini DM, Baur JA. Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics. *J Clin Invest* 2013; 123: 980-989 [PMID: 23454761 DOI: 10.1172/JCI64099]
 - 54 Astle MV, Hannan KM, Ng PY, Lee RS, George AJ, Hsu AK, Haupt Y, Hannan RD, Pearson RB. AKT induces senescence in human cells via mTORC1 and p53 in the absence of DNA damage: implications for targeting mTOR during malignancy. *Oncogene* 2012; 31: 1949-1962 [PMID: 21909130 DOI: 10.1038/onc.2011.394]
 - 55 Zheng P, Chang X, Lu Q, Liu Y. Cytopenia and autoimmune diseases: a vicious cycle fueled by mTOR dysregulation in hematopoietic stem cells. *J Autoimmun* 2013; 41: 182-187 [PMID: 23375848 DOI: 10.1016/j.jaut.2012.12.011]
 - 56 Ehninger D, Neff F, Xie K. Longevity, aging and rapamycin. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71: 4325-4346 [PMID: 25015322 DOI: 10.1007/s00018-014-1677-1]
 - 57 Castilho RM, Squarize CH, Chodosh LA, Williams BO, Gutkind JS. mTOR mediates Wnt-induced epidermal stem cell exhaustion and aging. *Cell Stem Cell* 2009; 5: 279-289 [PMID: 19733540 DOI: 10.1016/j.stem.2009.06.017]
 - 58 Nakano M, Nakashima A, Nagano T, Ishikawa S, Kikkawa U, Kamada S. Branched-chain amino acids enhance premature senescence through mammalian target of rapamycin complex I-mediated upregulation of p21 protein. *PLoS One* 2013; 8: e80411 [PMID: 24223226 DOI: 10.1371/journal.pone.0080411]
 - 59 Selman C, Tullet JM, Wieser D, Irvine E, Lingard SJ, Choudhury AI, Claret M, Al-Qassab H, Carmignac D, Ramadani F, Woods A, Robinson IC, Schuster E, Batterham

RL, Kozma SC, Thomas G, Carling D, Okkenhaug K, Thornton JM, Partridge L, Gems D, Withers DJ. Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span. *Science* 2009; 326: 140-144 [PMID: 19797661 DOI: 10.1126/science.1177221]

60 Bu X, Le C, Jia F, Guo X, Zhang L, Zhang B, Wu M, Wei L. Synergistic effect of mTOR inhibitor rapamycin and fluorouracil in inducing apoptosis and cell senescence in hepatocarcinoma cells. *Cancer Biol Ther* 2008; 7: 392-396 [PMID: 18075305 DOI: 10.4161/cbt.7.3.5366]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <https://www.baishideng.com>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘》(EMBASE/Excerpta Medica, EM)和俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journal, AJ)收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志》(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*).(郭鹏)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

