

肾素-血管紧张素系统在肝纤维化中作用的研究进展

李爽

李爽, 天津市第二人民医院肝病II科 天津市 300192
李爽, 主治医师, 主要从事慢性肝炎、肝硬化诊断及治疗的研究。
作者贡献分布: 本文由李爽独立完成。
通讯作者: 李爽, 主治医师, 300192, 天津市南开区苏堤路75号,
天津市第二人民医院肝病II科. ronnie112233@163.com
收稿日期: 2013-04-21 修回日期: 2013-06-26
接受日期: 2013-07-03 在线出版日期: 2013-08-08

Role of the renin-angiotensin system in liver fibrosis

Shuang Li

Shuang Li, Hepatic Disease Department of Hepatology (Division II), Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China

Correspondence to: Shuang Li, Attending Physician, Hepatic Disease Department of Hepatology (Division II), Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China. ronnie112233@163.com

Received: 2013-04-21 Revised: 2013-06-26

Accepted: 2013-07-03 Published online: 2013-08-08

Abstract

Hepatic fibrosis is characterized by progressive inflammation and deposition of extracellular matrix components. Several recent studies have demonstrated that the rennin-angiotensin system (RAS) plays a key role in hepatic fibrosis. In this review, we provide a comprehensive update of the role of the RAS in the pathogenesis of hepatic fibrosis. We will discuss the profibrotic mechanisms activated by the RAS. Studies that have utilized angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors to modulate the RAS to ameliorate hepatic fibrosis will also be discussed.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Fibrosis; Cholangiocytes; Hepatic stellate cells; Renin-angiotensin system

Li S. Role of the renin-angiotensin system in liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(22): 2151-2157
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2151.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i22.2151>

摘要

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是继发于各种

慢性肝损伤之后组织修复过程中的代偿反应,其特征是进行性炎症和细胞外基质成分的沉积。近年来研究显示,肾素-血管紧张素系统(rennin-angiotensin system, RAS)在HF中发挥着重要作用。本综述提供了目前最新的关于RAS在肝纤维化发病机制中作用的研究结论。同时也讨论了血管紧张素受体阻断剂和血管紧张素转换酶类药物在通过调节RAS以改善肝纤维化水平中的作用。旨在为HF的预防和治疗提供一个新思路。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 肝纤维化; 胆管细胞; 肝星状细胞; 肾素-血管紧张素系统

核心提示: 肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是慢性肝炎向肝硬化发展的重要病理过程。肾素-血管紧张素系统在其进展中起主要作用。除对肝星状细胞、kuffer细胞有调节作用外,肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)同样对胆管上皮细胞产生影响,并参与了胆管纤维化的进展。而针对RAS系统进行治疗也许会为HF的预防和治疗提供一个新思路。

李爽. 肾素-血管紧张素系统在肝纤维化中作用的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(22): 2151-2157 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2151.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i22.2151>

0 引言

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是继发于各种慢性肝损伤之后组织修复过程中的代偿反应,涉及多种细胞因子、炎症趋化因子、生长因子,打破了肝脏内的稳态平衡,表现为肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)大量活化增殖、形态转变肌成纤维细胞、细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)过度沉积等^[1-3]。如无有效的治疗措施,随着病情的发展将破坏正常的肝脏结构与功能,最终发展成为肝硬化而出现肝脏功能的衰退, HF是慢性肝炎向肝硬化发展的重要病理过程^[4]。最新的动物模型和临床研究表明,肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system,

■背景资料

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是继发于各种慢性肝损伤之后组织修复过程中的代偿反应,是慢性肝炎向肝硬化发展的重要病理过程。在众多影响HF的因素中,肾素-血管紧张素系统在HF的进展中起主要作用。

■同行评议者

沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科; 许戈良, 教授, 安徽省立医院

■研究前沿

肾素-血管紧张素系统(rennin-angiotensin system, RAS)在HF的进展中起主要作用,而动物实验表明血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻断剂的应用都可减轻HF。那么上述药物是否可用于临床抗HF的治疗,成为目前的研究热点。

RAS)在HF的进展中起主要作用^[5,6]。在动物研究中显示,作为RAS系统主要活性肽的血管紧张素 II (angiotensin II, ANG II)可促进在HF中其重要作用的星状细胞的活化与增殖^[7,8]。动物实验表明,血管紧张素 II 1型受体(angiotensin type 1 receptor, AT1)的缺乏,以及血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)抑制剂或血管紧张素受体阻断剂(angiotensin receptor blockers, ARBs)的应用都可减轻HF^[9,10]。在这篇综述中,我们将讨论RAS系统的研究现状及其在HF过程中所起的作用。此外我们也将讨论通过调节RAS系统来改善HF程度的治疗方案。

1 HF机制

HF的特征改变是肝脏内细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的过度沉积。目前的研究证实,肝星形细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的激活是HF发生的中心环节。HF链式反应是一个多因素参与的过程:(1)HSCs和Kf细胞的活化;(2)HSCs的移行和增殖;(3)细胞外基质的合成和沉积;(4)瘢痕收缩;(5)HSCs的凋亡^[11]。研究显示有一系列的细胞因子和生长因子在HSCs活化过程中扮演着重要的角色,如血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF-I)和内皮素-1(endothelin-1, ET-1)以及活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)^[12]。然而,众所周知PDGF和TGF- β 是HSCs增殖和纤维化的最有力的刺激因子^[3]。HSCs的活化及纤维化机制已被多篇文章所提及,在这里就不再一一赘述了。

然而,越来越多的证据表明,胆管上皮细胞的增殖在以胆管纤维化为特征的胆汁淤积性慢性肝病中发挥着重要作用^[13]。最新的证据表明,增殖的胆管上皮细胞通过神经内分泌调节在肝病进展过程中发挥作用,如其可分泌并接受激素、神经递质及神经肽的调节,通过自分泌和旁分泌的形式对肝脏的炎症、纤维化及胆管癌的发生进行正负调节^[14]。这些神经内分泌表型细胞的激活,类似于HSCs在HF中的作用,在胆汁淤积性肝病(如PBC、PSC)的胆管纤维化中发挥着重要作用,在这些疾病过程中,作为靶细胞的胆管上皮细胞的增殖和/或凋亡都会增加^[15,16]。许多研究显示,胆管上皮细胞会分泌促纤维化因子,如结缔组织生长因子(connective tissue

growth factor, CTGF)、TGF- β 2和肝内皮素,这表明增殖的胆管上皮细胞在胆管纤维化中发挥着重要的作用^[17,18]。

最近研究表明,RAS系统在包括肝脏在内的多脏器纤维化过程中发挥多因素作用^[19,20]。HSCs和胆管上皮细胞都可以分泌RAS成分,促进HF发展的进程^[21]。通过调节RAS系统来抑制HSCs及胆管上皮细胞可延缓纤维化的发展。

2 内分泌(经典的)RAS和局部RAS

内分泌(经典的)RAS系统在调节血压、电解质及体液平衡中发挥着重要作用。血管紧张素原在肾素的作用下水解生成十肽的血管紧张素 I (Angiotensin I, ANG I), ANG I 没有活性在ACE的作用下水解为有活性的ANG II, ANG II是RAS系统的主要生理活性成分^[22]。

近年来许多研究显示,很多器官如心、肾、肝、胰腺等都具有局部RAS系统^[23]。而某些器官的局部RAS系统并不表达所有的经典RAS系统的成分^[24]。有几种不同的酶途径用于ANG II的合成,其中包括血管紧张素 II 产生酶(chymotrypsin-sensitive ANG II-generating enzyme, CAGE),组织蛋白酶G(cathepsin G)和糜蛋白酶(chymase)。局部RAS的一个作用循环中ANG II的作用,尤其在受心血管调控的组织中。局部RAS的分泌有助于RAS抑制剂多效性的解释^[24]。

ANG II的生物学效应受2个7次跨膜G蛋白偶联受体调节(AT1和AT2),其中AT1广泛分布于肝脏、肾上腺、脑、肺、肾、心脏和血管系统,ANG II的大部分生物学效应都与之有关^[25]。激活AT1受体的结果动脉张力增加,肾上腺醛固酮分泌,肾钠重吸收增加,交感神经神经递质和细胞生长。近期研究显示,ANG II是炎症进展的重要影响因素。AT1和AT2作为ANG II的受体据有相反的作用。例如,激活AT1可刺激血管收缩和细胞增殖,而AT2受体则可介导血管舒张,抑制细胞生长和激活细胞凋亡。

经典的RAS模式在1980年ANG(1-7)被发现时受到了挑战,他被证明据有多样化的生物学作用^[26,27]。随后的研究确定了几个新的RAS成分,如ACE2催化生成的Ang II(1-7)和G蛋白偶联血管紧张素(1-7)受体, MAS受体。这些新的成分,与ANG(1-7)一起,被作为RAS的旁路途径。在这个途径中,ACE2可直接催化ANG II产生ANG(1-7),还可通过ANG I间接产生ANG(1-7)。活化的MAS受体在许多类型的细胞中已触发血

管舒张和抗增殖的信号转导机制^[28,29].

3 肝组织中RAS成分的表达

许多研究显示在不同HF动物模型及人组织样本中可以检测到经典的RAS成分. Bataller等^[30]已证明HSCs会表达AT1受体, ANG II与细胞内钙水平、细胞收缩及增殖呈剂量依赖性. Paizis等^[31]研究表明在胆道结扎的患者肝内的ACE及AT1受体的基因表达会明显增加, 尤其是在HF活跃的地方. 然而, AT2在普通及病变肝组织中均未检测到. 除了HSCs, Kuffer细胞也表达AT1受体和ANG II, 以刺激TGF- β 1和纤连蛋白的表达^[32]. 在人体组织样本中, 通过免疫组织化学的方法证明了AT1受体在普通肝组织细胞中低表达, 而在HSCs、血管上皮和胆管内皮细胞中表达增加^[33]. 对于旁路途径ACE2/ANG(1-7)/Mas受体轴, 在大鼠的HF模型中ACE2、ANG(1-7)、Mas受体表达均有所增加^[34,35]. 在健康人体肝脏, ACE2的表达仅限于内皮细胞, 某些胆管和静脉周围的肝细胞. 而在胆管结扎模型和人肝硬化组织样本中, ACE2在肝组织中广泛表达^[36]. 另有研究观察到应用ANG II治疗的HSCs细胞中ACE2表达明显增加. ANG II的前体血管紧张素原主要来自于肝细胞. 然而, 低水平的血管紧张素原也被发现在枯否细胞和胆管上皮细胞. Bataller等^[30]研究显示, 在人体内激活的HSCs和培养激活的HSCs均会表达肾素、ACE, 并会分泌ANG II到培养基中. 众所周知, 在肝硬化, 特别是肝肾综合征患者中血浆肾素活性和醛固酮水平会升高. Vilas-Boas等^[37,38]的两项研究显示ANG(1-7)存在于晚期肝病患者的外周、内脏循环中. 他们报道与轻-中度肝病相比, 晚期肝病患者的血浆肾素活性及血管紧张素会增加. 而ANG(1-7)/ANG II比率也在轻-中度肝病患者中会增高. 内脏循环中ANG(1-7)/ANG II的比率要高于外周循环, 这也许意味着ANG(1-7)/ANG II比率在肝硬化患者的血流动力学改变中发挥重要作用. 总之, 上述发现清楚地表明激活的局部RAS在HF进展中起关键作用^[38]. 而ANG(1-7)与ANG II之间的平衡在肝脏疾病发病机制中也扮演者重要角色.

4 在HF动物模型中RAS的作用

无数的研究结果显示在动物模型中RAS对于HF进展发挥着重要的作用. 通过对普通大鼠皮下植入渗透微泵, 4 wk缓慢泵入ANG II, 会诱

导HSCs活化并且胶原沉积会轻度增加^[39]. 此外, ANG II输注会诱导氧化应激, 引起炎症细胞因子浓度的增加, 使炎症蛋白的表达上调, 如诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)^[39]. 在另一个通过胆管结扎导致胆管扩张的肝损害大鼠模型中, 用类似的方法泵入ANG II, 肝脏炎症蛋白、TNF- α 和白细胞介素(interleukins, IL)-1 β 的水平具有所增加^[21]. ANG II输注也增加肝脏TGF- β 浓度, 胶原沉积以及 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)阳性细胞和脂过氧化产物的沉积. 作者还报告说, 输注ANG II可激活c-Jun和细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulating kinase, ERK)-1/2的磷酸化, 并促进胆管增生. 在体外培养的HSCs中, 血管紧张素II会促进活性氧的产生, 细胞增殖和分泌炎症细胞因子^[21].

许多研究人员已利用基因和药理学方法阐明信号传导机制在ANG II诱导的HF中的调节作用. 通过对胆管结扎及CCl₄诱导的大鼠HF模型进行了初步研究, 显示ACE抑制剂可减少ANG II的产生, 显著延缓了HF的进展. 在两个不同的大鼠肝癌模型中, 应用ACE抑制剂-培哚普利, 可显著的抑制HF标志物, 如肝羟脯氨酸含量, 血清HF标志物, α -SMA阳性细胞和III型胶原mRNA的表达. 激活的AT1可促进肾、心的纤维化, 类似的结论在HF中也可见到, 通过药理学抑制或基因敲除AT1, 可减轻HF^[40]. 应用AT1的拮抗剂可减轻HF模型中的纤维化程度^[41]. 一项研究比较了ARBs和ACEI在胆管结扎诱导的HF模型中抑制作用, ARBs要优于ACEI^[42]. 许多研究均证实HF的动物模型中应用ARBs或ACEI类药物, 可阻止纤维化的进展. 此外, 近期一研究显示将AT1拮抗剂氯沙坦应用于动物模型仅3 d就可减少胶原沉积、肌纤维母细胞的积累以及前胶原 α 2(I)基因的表达^[43]. 在动物非酒精性脂肪肝模型中应用氯沙坦可减少被激活的HSCs数量, 并抑制TGF- β 的表达, 减轻HF^[44]. 这一结果提示ARBs有望成为治疗非酒精性脂肪肝患者HF的药物^[44]. 在对AT1 α 缺陷小鼠的实验表明, AT1是HF进展的关键. 而AT2缺陷小鼠的HF会加重, 这提示活化的AT2可能在氧化应激诱导的HF过程中有抗纤维化和/或细胞保护作用^[45]. 但尚缺乏AT2在人肝组织样本中的研究.

也有相当多的证据支持, 在HF动物模型中, ANG(1-7)具有抗HF作用^[46]. 其中一个证据是

■ 相关报道

动物实验显示血管紧张素II(angiotensin II, ANG II)可促进在HF中其重要作用的星状细胞的活化与增殖, 而ANG II 1型受体的缺乏, 以及血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻断剂的应用都可减轻HF.

■创新盘点

本文提供了最新的关于肾素-血管紧张素系统在HF发病机制中作用的研究结论。除对肝星状细胞、Kuffer细胞有调节作用外, RAS系统同样对胆管上皮细胞产生影响, 并参与了胆管纤维化的进展。

Paizis等^[47]研究发现在胆管结扎诱导的大鼠HF模型及人丙肝后肝硬化组织样本中, ACE2广泛表达。Herath等^[34]也报道了在胆管结扎诱导的大鼠HF模型中, ACE2及ANG(1-7)呈现高表达。同样在CCl₄诱导的大鼠HF模型中, 也存在ACE2表达上调的情况^[35]。另有实验表明ANG(1-7)对HF具有潜在的保护性, 在胆管结扎诱导的大鼠HF模型中, Mas抑制剂可通过增加胶原含量及促进TGF- β 1的表达进而加速HF的发展。近期Lubel等^[46]也证实了先前的研究结论-ANG(1-7)具有抗HF作用。在动物模型中, ANG(1-7)不仅可改善组织学纤维化分期, 还可降低羟脯氨酸含量、降低胶原1A1、 α -SMA、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、CTGF、ACE和MAS的表达。此外, 培养的肝细胞会表达AT1和MAS, 当加入ANG(1-7)或MAS受体激动剂后, 会减少 α -SMA和羟脯氨酸的产生。

在对ACE2基因敲除的小鼠应用CCl₄处理或进行胆管结扎后, 其HF程度会明显加重。肝硬化患者血浆中ANG(1-7)和ANG II浓度会明显升高。然而, 丙型肝炎患者与对照组相比, ANG(1-7)的水平有所升高, 但ANG II的浓度却没有增加。上述研究结果提示我们, ANG(1-7)/Mas轴对RAS介导的肝损伤可起到调节作用, 有望成为一个治疗HF的有效靶点。

5 在肝病患者中ARBs和ACEI的应用研究

RAS抑制剂广泛用于肾衰和心衰的治疗, 众多临床研究都提示其可改善肾、心纤维化^[48]。目前有许多应用ARBs和ACEI治疗HF的研究。这些研究主要应用的是ARBs中的氯沙坦。比较早期的一个研究是Terui等^[49]应用氯沙坦治疗处于慢性丙型肝炎早期阶段的患者, 结果显示氯沙坦可降低IV型胶原沉积和TGF- β 1的表达。在一个小规模研究中, 应用氯沙坦治疗14例慢性丙型肝炎, 其HF程度得到改善^[50]。此外2个回顾性研究也证明了ACEI和ARBs对HF的治疗作用^[51,52]。其中一个研究是128例肝移植后丙肝复发的患者, 应用ACEI和ARBs治疗后, HF有所改善^[51]。另一个较大的回顾性研究, 对284例合并高血压的慢性丙型肝炎患者应用ARBs或ACEI治疗高血压时, 有了一些意外的发现^[52]。合并高血压的慢丙肝患者, 其纤维化程度较无高血压的丙肝患者要重^[52]。其中, 应用血管紧张素阻断剂治疗的高血压患者比没有接受治疗的患者纤维化程度轻^[52]。此外, 应注意肝硬化腹水的患者, 使用RAS抑制

剂, 如卡托普利降低门静脉压力的结果并不理想, 因其具有非常显著的不良反应如肾功能损害和全身性低血压。显然, ARBs和ACEI关于改善HF的有效性是可以肯定的, 但尚需大量患者的对照试验。

一些实验数据表明, RAS抑制剂对于肝癌的治疗有帮助。已有研究发现, ACE抑制剂培哚普利在体外试验中可抑制肝癌血管生成^[53]。一个小型研究发现, 维生素K联合培哚普利可通过抑制VEGF而抑制血管生成, 从而抑制经治疗后原发性肝癌的复发^[53]。这些研究表明ACEI可通过抑制VEGF来治疗肝癌。但仍需进一步的临床研究来证实其有效性及安全性。

6 RAS触发下游信号转导机制来激活HSCs

通过RAS成分激活下游信号转导机制来调节HF尚未被充分研究。然而, 几个研究表明, 通过ANG II活化HSC、AT1受体刺激分泌TGF- β 1可加剧HF^[54]。接下来我们总结了一下已被阐明的信号转导机制。ANG II可诱导HSCs的增殖并可产生TGF- β 1。激活的HSCs可分泌ANG II, 通过激活NADPH氧化酶诱导纤维化的产生^[55]。Bataller等^[55]证明ANG II可诱导NADPH氧化酶调节亚基p47phox磷酸化, 激活NADPH氧化酶诱导ROS的产生。此外, ANG II可使AKT和MAPKs磷酸化, 增加AP-1 DNA的合成。另一个研究显示, ANG II可刺激DNA合成, 细胞迁移, 胶原 α 1(I) mRNA的表达, 并分泌TGF- β 1和炎症细胞因子^[55]。其他的研究表明ACEI和ARBs通过抑制肝脏NF- κ B的活化来发挥抗纤维化作用。ANG II可增加NF- κ B活性以及NF- κ B靶基因TNF- α 的表达^[56]。此外, ANG II可明显的增加HSC AP-1的活性和AP-1的靶基因 α 1(I)前胶原mRNA的表达^[56]。最后, ANG II可刺激HSCs产生单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)来调节肝脏炎症^[57]。通过对比ANG II的纤维化作用, 证明活化的ANG(1-7)/MAS轴具有抗纤维化作用。

7 结论

RAS对慢性肝病HF具有重要的调节作用。动物模型的研究, 显示了ARBs和ACEI具有有效的抗纤维化作用。对慢性肝病患者抗纤维化的治疗也显示出了良好的前景。此外, 某些研究显示ACEI可能对肝癌的治疗有帮助。然而, 尚需对慢性肝患者群进行大量的对照实验研究。

未来的研究应评估RAS在其他类型细胞中

的作用,如胆管上皮细胞,他也可以分泌RAS成分,有可能对以胆管纤维化为特征的慢性肝病具有抗纤维化作用。有趣的是,最近的研究表明,ANG II可通过HSCs的自分泌和旁分泌机制刺激胆管癌生长,诱导肿瘤的纤维化^[58]。这些研究结果表明,在胆汁淤积类疾病的发病机制中,胆管上皮细胞可能与HSCs及门静脉成纤维细胞相互作用。未来的研究需要评估RAS治疗慢性肝病(如PSC)HF的机制。

8 参考文献

- 1 Jiao J, Friedman SL, Aloman C. Hepatic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 223-229 [PMID: 19396960 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283279668]
- 2 韩硬海, 李树桐主编. 临床肝脏病学. 山东: 山东科学技术出版社, 2005: 174
- 3 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669 [PMID: 18471545 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003]
- 4 Lim YS, Kim WR. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 733-746, vii [PMID: 18984463]
- 5 Bataller R, Sancho-Bru P, Ginès P, Brenner DA. Liver fibrogenesis: a new role for the renin-angiotensin system. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7: 1346-1355 [PMID: 16115040 DOI: 10.1089/ars.2005.7.1346]
- 6 Pereira RM, dos Santos RA, da Costa Dias FL, Teixeira MM, Simões e Silva AC. Renin-angiotensin system in the pathogenesis of liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2579-2586 [PMID: 19496186 DOI: 10.3748/wjg.15.2579]
- 7 龚浩, 王宇, 张忠涛, 李建设, 周延忠. 血管紧张素 II 及其受体拮抗剂对肝星状细胞收缩的影响. *中华肝胆外科杂志* 2006; 12: 695-698
- 8 Osterreicher CH, Taura K, De Minicis S, Seki E, Penz-Osterreicher M, Kodama Y, Kluwe J, Schuster M, Oudit GY, Penninger JM, Brenner DA. Angiotensin-converting-enzyme 2 inhibits liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2009; 50: 929-938 [PMID: 19650157 DOI: 10.1002/hep.23104]
- 9 Yi ET, Liu RX, Wen Y, Yin CH. Telmisartan attenuates hepatic fibrosis in bile duct-ligated rats. *Acta Pharmacol Sin* 2012; 33: 1518-1524 [PMID: 23103625 DOI: 10.1038/aps.2012.115]
- 10 Kato J, Koda M, Kishina M, Tokunaga S, Matono T, Sugihara T, Ueki M, Murawaki Y. Therapeutic effects of angiotensin II type 1 receptor blocker, irbesartan, on non-alcoholic steatohepatitis using FLS-ob/ob male mice. *Int J Mol Med* 2012; 30: 107-113 [PMID: 22469867 DOI: 10.3892/ijmm.2012.958]
- 11 Malhi H, Gores GJ. Cellular and molecular mechanisms of liver injury. *Gastroenterology* 2008; 134: 1641-1654 [PMID: 18471544 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.002]
- 12 Acquaviva A, Vecchio D, Arezzini B, Comporti M, Gardi C. Signaling pathways involved in isoprostone-mediated fibrogenic effects in rat hepatic stellate cells. *Free Radic Biol Med* 2013; 65C: 201-207 [PMID: 23792773 DOI: 10.2741/887]
- 13 Glaser SS, Gaudio E, Miller T, Alvaro D, Alpini G. Cholangiocyte proliferation and liver fibrosis. *Expert Rev Mol Med* 2009; 11: e7 [PMID: 19239726 DOI: 10.1017/S1462399409000994]
- 14 Alvaro D, Mancino MG, Glaser S, Gaudio E, Marziani M, Francis H, Alpini G. Proliferating cholangiocytes: a neuroendocrine compartment in the diseased liver. *Gastroenterology* 2007; 132: 415-431 [PMID: 17241889 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.07.023]
- 15 Olteanu D, Nagy A, Dudea M, Filip A, Muresan A, Catoi C, Mircea PA, Clichici S. Hepatic and systemic effects of rosuvastatin on an experimental model of bile duct ligation in rats. *J Physiol Pharmacol* 2012; 63: 483-496 [PMID: 23211302]
- 16 Ebrahimkhani MR, Elsharkawy AM, Mann DA. Wound healing and local neuroendocrine regulation in the injured liver. *Expert Rev Mol Med* 2008; 10: e11 [PMID: 18442446 DOI: 10.1017/S146239940800063X]
- 17 Schmitt-Graeff A, Jing R, Nitschke R, Desmoulière A, Skalli O. Synemin expression is widespread in liver fibrosis and is induced in proliferating and malignant biliary epithelial cells. *Hum Pathol* 2006; 37: 1200-1210 [PMID: 16938526]
- 18 Luo B, Tang L, Wang Z, Zhang J, Ling Y, Feng W, Sun JZ, Stockard CR, Frost AR, Chen YF, Grizzle WE, Fallon MB. Cholangiocyte endothelin 1 and transforming growth factor beta1 production in rat experimental hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2005; 129: 682-695 [PMID: 16083721 DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.050]
- 19 Higashi K, Oda T, Kushiya T, Hyodo T, Yamada M, Suzuki S, Sakurai Y, Miura S, Kumagai H. Additive antifibrotic effects of pioglitazone and candesartan on experimental renal fibrosis in mice. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15: 327-335 [PMID: 20470302 DOI: 10.1111/j.1440-1797.2009.01253.x]
- 20 He X, Gao X, Peng L, Wang S, Zhu Y, Ma H, Lin J, Duan DD. Atrial fibrillation induces myocardial fibrosis through angiotensin II type 1 receptor-specific Arkadia-mediated downregulation of Smad7. *Circ Res* 2011; 108: 164-175 [PMID: 21127293 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234369]
- 21 Bataller R, Gäbele E, Parsons CJ, Morris T, Yang L, Schoonhoven R, Brenner DA, Rippe RA. Systemic infusion of angiotensin II exacerbates liver fibrosis in bile duct-ligated rats. *Hepatology* 2005; 41: 1046-1055 [PMID: 15841463 DOI: 10.1002/hep.20665]
- 22 Lavoie JL, Sigmund CD. Minireview: overview of the renin-angiotensin system--an endocrine and paracrine system. *Endocrinology* 2003; 144: 2179-2183 [PMID: 12746271 DOI: 10.1210/en.2003-0150]
- 23 Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747-803 [PMID: 16816138 DOI: 10.1152/physrev.00036.2005]
- 24 Bader M, Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin systems. *J Mol Med (Berl)* 2008; 86: 615-621 [PMID: 18414822 DOI: 10.1007/s00109-008-0336-0]
- 25 Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292: C82-C97 [PMID: 16870827 DOI: 10.1152/ajpcell.00287.2006]
- 26 Brown CA, Zusman RM, Haber E. Identification of an angiotensin receptor in rabbit renomedullary interstitial cells in tissue culture. Correlation with prostaglandin biosynthesis. *Circ Res* 1980; 46: 802-807 [PMID: 6247080 DOI: 10.1161/01.RES.46.6.802]

■应用要点

本文为临床抗纤维化治疗提供了一个新思路-针对RAS系统进行治疗也许会成为HF的预防和治疗的新方法。

■同行评价

本文表述清晰, 层次清楚, 重点突出, 语句顺畅, 能够反映有关研究进展。

- 27 Kramkowski K, Mogielnicki A, Buczek W. The physiological significance of the alternative pathways of angiotensin II production. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 529-539 [PMID: 17229979]
- 28 Iwai M, Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT1 receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis. *Hypertens Res* 2009; 32: 533-536 [PMID: 19461648]
- 29 Castro-Chaves P, Cerqueira R, Pinalhao M, Leite-Moreira AF. New pathways of the renin-angiotensin system: the role of ACE2 in cardiovascular pathophysiology and therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2010; 14: 485-496 [PMID: 20392165 DOI: 10.1517/14728221003709784]
- 30 Bataller R, Ginès P, Nicolás JM, Görbig MN, Garcia-Ramallo E, Gasull X, Bosch J, Arroyo V, Rodés J. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000; 118: 1149-1156 [PMID: 10833490 DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70368-4]
- 31 Paizis G, Cooper ME, Schembri JM, Tikellis C, Burrell LM, Angus PW. Up-regulation of components of the renin-angiotensin system in the bile duct-ligated rat liver. *Gastroenterology* 2002; 123: 1667-1676 [PMID: 12404241 DOI: 10.1053/gast.2002.36561]
- 32 Leung PS, Suen PM, Ip SP, Yip CK, Chen G, Lai PB. Expression and localization of AT1 receptors in hepatic Kupffer cells: its potential role in regulating a fibrogenic response. *Regul Pept* 2003; 116: 61-69 [PMID: 14599716 DOI: 10.1016/S0167-0115(03)00192-7]
- 33 Schulte S, Oidtman A, Kociok N, Demir M, Odenthal M, Drebber U, Dienes HP, Nierhoff D, Goeser T, Toex U, Steffen HM. Hepatocyte expression of angiotensin II type 1 receptor is downregulated in advanced human liver fibrosis. *Liver Int* 2009; 29: 384-391 [PMID: 19040540 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01902.x]
- 34 Herath CB, Warner FJ, Lubel JS, Dean RG, Jia Z, Lew RA, Smith AI, Burrell LM, Angus PW. Upregulation of hepatic angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and angiotensin-(1-7) levels in experimental biliary fibrosis. *J Hepatol* 2007; 47: 387-395 [PMID: 17532087 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.03.008]
- 35 Huang Q, Shi CC, Lin LY, Wang H, Yu H, Guo Q, Xie Q. [Expression and correlation of angiotensin-converting enzyme 2 in CCl4-induced rat liver fibrosis]. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2013; 21: 47-52 [PMID: 23663763 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418]
- 36 Huang ML, Li X, Meng Y, Xiao B, Ma Q, Ying SS, Wu PS, Zhang ZS. Upregulation of angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 in hepatic fibrosis by ACE inhibitors. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37: e1-e6 [PMID: 19793108 DOI: 10.1111/j.1440-1681.2009.05302.x]
- 37 Vilas-Boas WW, Ribeiro-Oliveira A, Ribeiro Rda C, Vieira RL, Almeida J, Nadu AP, Simões e Silva AC, Santos RA. Effect of propranolol on the splanchnic and peripheral renin angiotensin system in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6824-6830 [PMID: 19058308 DOI: 10.3748/wjg.14.6824]
- 38 Vilas-Boas WW, Ribeiro-Oliveira A, Pereira RM, Ribeiro Rda C, Almeida J, Nadu AP, Simões e Silva AC, dos Santos RA. Relationship between angiotensin-(1-7) and angiotensin II correlates with hemodynamic changes in human liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2512-2519 [PMID: 19469002 DOI: 10.3748/wjg.15.2512]
- 39 Bataller R, Gäbele E, Schoonhoven R, Morris T, Lehnert M, Yang L, Brenner DA, Rippe RA. Prolonged infusion of angiotensin II into normal rats induces stellate cell activation and proinflammatory events in liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G642-G651 [PMID: 12773299]
- 40 Seeland U, Schäffer A, Selejan S, Hohl M, Reil JC, Müller P, Rosenkranz S, Böhm M. Effects of AT1- and beta-adrenergic receptor antagonists on TGF-beta1-induced fibrosis in transgenic mice. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 851-859 [PMID: 19522835 DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02183.x]
- 41 El-Demerdash E, Salam OM, El-Batran SA, Abdallah HM, Shaffie NM. Inhibition of the renin-angiotensin system attenuates the development of liver fibrosis and oxidative stress in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 159-167 [PMID: 17900296 DOI: 10.1111/j.1440-1681.2007.04797.x]
- 42 Kim MY, Baik SK, Park DH, Jang YO, Suk KT, Yea CJ, Lee IY, Kim JW, Kim HS, Kwon SO, Cho MY, Ko SB, Chang SJ, Um SH, Han KH. Angiotensin receptor blockers are superior to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the suppression of hepatic fibrosis in a bile duct-ligated rat model. *J Gastroenterol* 2008; 43: 889-896 [PMID: 19012043]
- 43 Moreno M, Gonzalo T, Kok RJ, Sancho-Bru P, van Beuge M, Swart J, Prakash J, Temming K, Fondevila C, Beljaars L, Lacombe M, van der Hoeven P, Arroyo V, Poelstra K, Brenner DA, Ginès P, Bataller R. Reduction of advanced liver fibrosis by short-term targeted delivery of an angiotensin receptor blocker to hepatic stellate cells in rats. *Hepatology* 2010; 51: 942-952 [PMID: 20044807 DOI: 10.1002/hep.23419]
- 44 Yoshiji H, Noguchi R, Ikenaka Y, Namisaki T, Kitade M, Kaji K, Shirai Y, Yoshii J, Yanase K, Yamazaki M, Tsujimoto T, Kawaratani H, Akahane T, Aihara Y, Fukui H. Losartan, an angiotensin-II type 1 receptor blocker, attenuates the liver fibrosis development of non-alcoholic steatohepatitis in the rat. *BMC Res Notes* 2009; 2: 70 [PMID: 19416517 DOI: 10.1186/1756-0500-2-70]
- 45 Nabeshima Y, Tazuma S, Kanno K, Hyogo H, Iwai M, Horiuchi M, Chayama K. Anti-fibrogenic function of angiotensin II type 2 receptor in CCl4-induced liver fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 346: 658-664 [PMID: 16774739 DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.05.183]
- 46 Lubel JS, Herath CB, Tchongue J, Grace J, Jia Z, Spencer K, Casley D, Crowley P, Sievert W, Burrell LM, Angus PW. Angiotensin-(1-7), an alternative metabolite of the renin-angiotensin system, is up-regulated in human liver disease and has antifibrotic activity in the bile-duct-ligated rat. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117: 375-386 [PMID: 19371232 DOI: 10.1042/CS20080647]
- 47 Paizis G, Tikellis C, Cooper ME, Schembri JM, Lew RA, Smith AI, Shaw T, Warner FJ, Zuilli A, Burrell LM, Angus PW. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut* 2005; 54: 1790-1796 [PMID: 16166274 DOI: 10.1136/gut.2004.062398]
- 48 Perret-Guillaume C, Joly L, Jankowski P, Benetos A. Benefits of the RAS blockade: clinical evidence before the ONTARGET study. *J Hypertens Suppl* 2009; 27: S3-S7 [PMID: 19491620 DOI: 10.1097/01.hjh.0000354511.14086.f1]
- 49 Terui Y, Saito T, Watanabe H, Togashi H, Kawata

- S, Kamada Y, Sakuta S. Effect of angiotensin receptor antagonist on liver fibrosis in early stages of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 1022 [PMID: 12297856 DOI: 10.1053/jhep.2002.32679]
- 50 Sookoian S, Fernández MA, Castaño G. Effects of six months losartan administration on liver fibrosis in chronic hepatitis C patients: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7560-7563 [PMID: 16437678]
- 51 Rimola A, Londoño MC, Guevara G, Bruguera M, Navasa M, Fornis X, García-Retortillo M, García-Valdecasas JC, Rodes J. Beneficial effect of angiotensin-blocking agents on graft fibrosis in hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 686-691 [PMID: 15371669 DOI: 10.1097/01.TP.0000128913.09774.CE]
- 52 Corey KE, Shah N, Misdraji J, Abu Dayyeh BK, Zheng H, Bhan AK, Chung RT. The effect of angiotensin-blocking agents on liver fibrosis in patients with hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29: 748-753 [PMID: 19220742 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.01973.x]
- 53 Yoshiji H, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Yanase K, Tsujinoue H, Imazu H, Fukui H. Suppression of the renin-angiotensin system attenuates vascular endothelial growth factor-mediated tumor development and angiogenesis in murine hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol* 2002; 20: 1227-1231 [PMID: 12012003]
- 54 Iredale JP, Benyon RC, Pickering J, McCullen M, Northrop M, Pawley S, Hovell C, Arthur MJ. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest* 1998; 102: 538-549 [PMID: 9691091]
- 55 Bataller R, Schwabe RF, Choi YH, Yang L, Paik YH, Lindquist J, Qian T, Schoonhoven R, Hagedorn CH, Lemasters JJ, Brenner DA. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. *J Clin Invest* 2003; 112: 1383-1394 [PMID: 14597764]
- 56 Li X, Meng Y, Wu P, Zhang Z, Yang X. Angiotensin II and Aldosterone stimulating NF-kappaB and AP-1 activation in hepatic fibrosis of rat. *Regul Pept* 2007; 138: 15-25 [PMID: 16971004 DOI: 10.1016/j.regpep.2006.07.011]
- 57 Kanno K, Tazuma S, Nishioka T, Hyogo H, Chayama K. Angiotensin II participates in hepatic inflammation and fibrosis through MCP-1 expression. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 942-948 [PMID: 15906773 DOI: 10.1007/s10620-005-2669-7]
- 58 Okamoto K, Tajima H, Ohta T, Nakanuma S, Hayashi H, Nakagawara H, Onishi I, Takamura H, Ninomiya I, Kitagawa H, Fushida S, Tani T, Fujimura T, Kayahara M, Harada S, Wakayama T, Iseki S. Angiotensin II induces tumor progression and fibrosis in intrahepatic cholangiocarcinoma through an interaction with hepatic stellate cells. *Int J Oncol* 2010; 37: 1251-1259 [PMID: 20878072 DOI: 10.3892/ijo_00000776]

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊。中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高。精品科技期刊的遴选周期为三年。(《世界华人消化杂志》编辑部)