

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE

JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 9 月 15 日 第 11 卷 第 9 期

(Volume 11 Number 9)



9/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 9 月 15 日 第 11 卷

第 9 期 (总第 113 期)

述 评	1269 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升, 尚克中 1273 胃食管反流病的内镜缝合治疗 杨云生, 令狐恩强
胃 癌	1275 α -连接素表达与胃癌生物学行为的关系 徐采朴, 周永宁, 陈渝 1279 老年人胃癌前黏膜癌变的胃镜随访 王孟薇, 杨少波, 张子其, 祝庆孚, 王刚石, 李晖, 姚晨, 吴本俨, 尤纬缔 1282 内皮抑素-血管内皮细胞抑制因子重组腺病毒对荷胃癌裸鼠的治疗 潘欣, 李喆, 张珉, 王泳, 潘卫, 戚中田 1286 PKC β 1 和 PKC β 2 在早期胃癌中的表达 冯瑞娥, 陈杰, 崔全才, 詹阳, 王振宇 1290 二烯丙基二硫对人胃癌 MGC803 细胞生长的影响 张良运, 凌晖, 苏琦, 宋颖, 梁晓秋 1294 胃黏膜癌变过程中 PTEN 基因编码产物的表达及意义 李异玲, 何向民, 郑华川, 吴东璘, 杨雪飞, 辛彦, 傅宝玉 1297 进展期胃癌病理和预后影响因素的关系 黄海力, 吴本俨, 尤纬缔, 申明识 1302 雌激素诱导基因 PS2/TFF1 在胃癌及癌前病变中的表达 李俊美, 罗和生, 姚宏昌 1306 GSTM1, GSTT1 基因多态与胃腺癌及幽门螺杆菌感染的关联 张友才, 邓长生, 周燕, 朱尤庆 1310 基质金属蛋白酶-7 表达与胃癌临床病理生物学行为的关系 孙晋民, 郑华川, 杨雪飞, 辛彦, 张荫昌 1314 毒物代谢酶基因多态与胃癌的关联 叶梅, 刘君炎, 邓长生 1318 胃癌中医证型相关基因的表达谱 刘莺, 李俊军, 朱文锋, 刘平
肝 癌	1322 MUC1 基因免疫抑制 H22 肝癌生长的实验研究 袁时芳, 王岭, 李开宗, 颜真, 韩苇, 张英起 1326 纺锤体组装关卡基因 hsMAD2 在人肝细胞肝癌中的表达及其意义 李擒龙, 王文亮, 张晓晖, 晏伟 1329 GnRH 类似物诱导肝癌细胞凋亡的体外研究 刘庆元, 窦科峰, 张金山, 孙岚, 黄鲁豫, 张远强 1333 bFGF 对人肝癌细胞系 Bel-7402 的生长调控 于卉影, 孙利平, 孙黎光, 丁晓慧 1337 经肝动脉注射 5-FU 白芨微球治疗兔 VX ₂ 移植性肝癌 李欣, 冯敦生, 郑传胜, 柳曦, 孔健 1341 KAI1 正反义基因对 MHCC97-H 肝癌细胞 KAI1 蛋白表达的影响 司遂海, 杨建民, 罗元辉, 房殿春, 周平 1345 中药复方胃肠安血清诱导肝癌 SMMC-7721 细胞分化 赵海磊, 刘成, 赵爱光 1349 肝癌患者乙型肝炎病毒 X 基因变异的研究 代志琰, 徐启桓, 李刚, 马会慧, 汤正好, 舒欣, 姚集鲁 1353 复方中药 99-克星超声介入治疗肝癌裸鼠移植瘤凋亡与增生 林晓东, 林礼务, 何以教, 高上达, 杨发端, 薛恩生 1357 羟基磷灰石纳米粒子诱导人肝癌细胞凋亡模型的构建 刘志苏, 唐胜利, 艾中立, 孙权, 钱群, 何跃明, 朱忠超 1362 β -catenin 和 Cyclin D1 在肝癌肝内转移中的作用 苏小康, 赵先明, 李锦清, 崔学教, 谢晓华, 杨海燕, 徐发彬, 石明 1365 DC 负载凋亡肝癌细胞后的免疫应答 郭建巍, 秦力维, 蔡美英, 吕同德 1369 TRAIL 诱导肝癌细胞系 SMMC-7721 的凋亡作用 李小安, 房殿春, 司佩任, 张汝刚, 杨柳芹, 秦建平
大 肠 癌	1372 大肠肿瘤组织线粒体形态结构定量研究 吴正蓉, 申洪 1375 IL-4 增强 IL-2 活化的 A-NK 细胞对人直肠癌 CC95 的抗肿瘤作用 王志华, 申宝忠, 史历 1378 人源性大肠癌抗原基因的 SEREX 筛选 刘宇虎, 张振书, 钟东, 武金宝, 但汉雷, 赖卓胜, 王亚东, 张亚历, 肖冰 1382 直肠癌组织 CD44v6, DNA 含量的联合检测及临床意义 丁志杰, 单吉贤, 都姝妍 1385 胃泌素拮抗剂增加 CD 自杀基因对结直肠癌细胞的杀伤作用 王小军, 马庆久, 赖大年, 黎成金, 李金茂, 武永忠, 王青 1389 aFGF 和 genistein 对大肠癌细胞株 CCL229 PKC 及 ERK 活性的影响 尚海, 张颐, 单吉贤
基础 研究	1392 牛磺酸对 CCl ₄ 诱导的大鼠肝纤维化的保护作用及其机制的研究 梁健, 杨光业, 张锡流, 庞玉生, 袁海峰, 梁劲松, 黄仁彬, 韦新, 韦明 1396 胰腺移植 ICAM-1 的表达及信号转导的因素 梁健, 王凤山, 刘永锋, 刘利民, 刘树荣, 崔宏, 邵春泉, 何三光

临床研究	1399 聚乙二醇 4 000 治疗老年人功能性便秘 85 例 张长青, 张国伟, 张葵玲, 付奕其
焦点论坛	1402 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升 1402 胃肠道肿瘤的 X 线诊断 尚克中, 程英升, 吴春根 1404 胃肠道肿瘤 CT 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1406 胃肠道肿瘤 MRI 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1408 胃肠道肿瘤超声诊断 胡兵, 周进祝 1410 胃肠道肿瘤核素诊断 陆汉魁 1413 胃肠道肿瘤血管和非血管双介入治疗 程英升, 尚克中
治疗指南	1416 肝细胞癌的诊断和治疗 陆嵘, 房静远
文献综述	1420 DNA 高甲基化与抑癌基因 刘仲敏, 刘芝华, 吴旻 1425 胃癌供血及其动脉介入化疗的研究进展 沈波, 朱金水 1429 腹膜粘连的分子机制及药物防治 曾健, 李晓辉 1433 肿瘤多药耐药和进展期大肠癌耐药细胞株建立研究进展 姚学清, 林锋 1436 肽转运载体的分子特征 韩飞, 施用晖, 乐国伟, 王立宽 1443 肝星状细胞与肝纤维化的研究进展 蒋业贵, 李兆申 1447 环氧化酶-2 与结直肠癌 姚红兵, 吴爱国, 朱卉娟 1451 幽门螺杆菌疫苗的研究进展 姜政, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1457 脂肪酸结合蛋白研究进展 冯爱娟, 陈东风 1460 肝移植后乙型肝炎病毒再感染相关因素的研究进展 王永刚, 王宇明
读者来信	1352 陈祖林 1368 汤伟
消息	1301 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1332 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1424 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1450 WJG 搭建我国消化基础 and 临床研究惟一国际交流的平台 1464 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助
封面故事	巴松湖又名错宗湖, 在藏文里又是绿色湖水的意思, 位于西藏林芝地区工布江达县境内, 该湖湖面海拔 3464 m, 是川藏东部最大的淡水堰塞湖之一。湖水清澈见底, 四周雪山倒映其中, 湖周原始森林密布, 群山环绕, 景美如画。湖中央飘着一座秀丽的湖心小岛, 湖心岛上有一座错宗寺, 建于唐代末年。(马俐 马娜 摄影)。

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

(月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2003-09-15

原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀

黄象谦

黎介寿

刘耕陶

袁法祖

汤钊猷

王宝恩

危北海

吴孟超

吴成中

张金哲

张学庸

赵东海

周殿元

社长总编辑 马连生

中文编辑 潘伯荣

王瑾晖

英文编辑 王先林

排版 李少华

校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会

030001, 山西省太原市双塔西街 77 号

E-mail: wjcd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱

E-mail: wjcd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

电话 (010)85381892

传真 (010)85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局

国外 中国国际图书贸易总公司

(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部

(100023, 北京市 2345 信箱)

电话: (010)85381892

传真: (010)85381893

2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外

检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》

荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》

俄罗斯《文摘杂志(PJ)》

中国科技论文统计与分析

中国学术期刊文摘

中国中医药信息服务网

中国生物医学文献光盘数据库

《中文科技资料目录(医药卫生)》

中国生物医学期刊目次数据库

中国医学文摘外科学分册(英文版)

中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社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。

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

邮发代号

82-262

国外代号

M 4481

国内定价

每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证

1401004000050

www.wjgnet.com

肝星状细胞与肝纤维化的研究进展

蒋业贵, 李兆申

蒋业贵, 李兆申, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科
上海市 200433
项目负责人: 蒋业贵, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学长海
医院消化内科. jiangyegui@yahoo.com.cn
电话: 021-25070556
收稿日期: 2002-12-05 接受日期: 2002-12-27

摘要

活化肝星状细胞(HSC)数量的增加是肝纤维化形成的中心环节, 凋亡则导致其数量的减少. HSC是肝纤维化过程中产生细胞外基质(ECM)的主要细胞, ECM 过多产生是形成肝纤维化, 最终导致肝硬化、肝功能衰竭的主要原因. 因此, 可从抑制 HSC 激活、促进 HSC 凋亡两方面进行抗肝纤维化治疗. 加强 HSC 的激活和凋亡调控机制的研究, 有助于我们认识 HSC 激活和凋亡及肝纤维化发生的本质.

蒋业贵, 李兆申. 肝星状细胞与肝纤维化的研究进展. 世界华人消化杂志
2003;11(9):1443-1446
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1443.asp>

0 引言

肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是肝脏的一种非实质细胞, 位于 Disse 隙内, 围绕在肝窦周围. 研究表明, 肝纤维化的中心环节是 HSC 在组织炎症坏死区域向肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFB)转型的激活过程. 激活的结果导致 MFB 膨胀池的产生, 即由于 MFB 生成与清除速度的不平衡, 造成 MFB 数量的增加, 产生大量的细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 促进肝纤维化的形成^[1-4]. 肝纤维化恢复期, 激活状态的 HSC 减少主要通过凋亡机制, 而不是表型的转化.

1 HSC 表型的激活

激活过程可分为两个阶段: 启动阶段和持续阶段, 启动阶段是指基因表达及表型的早期变化使其具有对细胞因子和刺激的反应性; 持续阶段指由于这些刺激的作用而维持星状细胞的激活状态并有纤维形成^[5].

1.1 HSCs 激活后呈现的生物学特点 正常肝脏中, HSC 处于静息状态, 增生活性很低, 具有以下几方面的功能^[6]: 合成细胞外基质(ECM)、调节肝窦血流^[7]、摄取并储存维生素 A 和调节肝细胞再生. 在肝损伤及各种慢性肝病时 HSC 被激活, 其表型由静息型转变为激活型. 目前认为, HSC 表型激活是肝纤维化形成过程中的一个关键病理过程. 激活的 HSC 具有以下几方面的特点: (1)增生活性明显增强^[8]; (2)胞质中脂滴减少或消失; (3)

HSC 转变为 MFB, 表达平滑肌 α -肌动蛋白(α -SMA); (4) Na^+/H^+ 交换增加, 大量的细胞外 Na^+ 进入 HSC 内, 促进 HSC 增生及胶原合成^[9-12], 包括各种基质蛋白、蛋白多糖及糖胺多糖等^[13]. 此外尚可表达一种 VI 型中间丝蛋白^[14]; (5)电压门控 Ca^{2+} 通道开放, 胞质 Ca^{2+} 增加, MFB 因此具有收缩能力, 对内皮素-1 (endothelin-1, ET-1), 血管加压素及 angiotensin II 产生收缩性应答^[15]; (6)表达并分泌各种具有促炎性及致纤维化作用的细胞因子及黏附分子等; MFB 表达 NF- κ B, 诱导 ICAM-1 及 IL-6 表达, 从而引起白细胞与窦内皮细胞黏附和向病变部位迁移^[16, 17]. MFB 还表达单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1), 并与 MCP-1 受体结合, 引起胞质 Ca^{2+} 增加, 促使 MFB 向病变处移动^[18, 19]. (7)基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)的合成及分泌增加, 使肝纤维化时一些 ECM 成分的降解减少. HSC 激活后出现多种基因的表达, 到目前为止, 尚未找到一种只在激活的 HSC 中特异性表达的基因^[20-23].

1.2 HSC 激活的调控 最早对 HSC 产生作用的因素大多是旁分泌性的, 肝纤维化能否呈进行性发展, 除与各种致肝损伤因素是否持续存在有关外, 更重要的是与肝损伤病变是否继续活动有关, 炎症反应与 HSC 的活化关系密切, 如在慢性丙型肝炎肝纤维化形成过程中观察到: 活化的 HSC 的出现无论在时间还是位置上都与 Th1 样反应, 有关而与丙肝病毒是否存在无关^[24]. NF- κ B 的上调可导致靶基因大量激活, 包括细胞因子、趋化因子, NF- κ B 通过调控他们的转录参与星状细胞的激活^[25, 26]. 但也有不同的报道, Lang et al^[27]表明 NF- κ B 在 HSC 的早期激活过程中是非必需的. 在静止的 HSC 中 *zif-9* 不表达或仅有微量表达, HSC 激活后其表达大大增加, 从而增加胶原的合成^[28]. Potter et al^[29]发现 *c-myc* 在肝星状细胞发生表型改变之前表达提高, *c-myc* 的一过性表达提高可能参与了肝星状细胞的早期激活过程. 4-羟基壬二酸(HNE)也可引起 AP-1 的转录活性上调^[30], AP-1 的靶基因 α 1(I)胶原及 TGF β 1 的转录增强. Ets-1 蛋白的 DNA 结合能力在 HSC 激活过程中下调及已知的 Ets-1 在细胞分化和组织修复中的作用, 表明转录因子 Ets-1 可能在 HSC 激活和肝组织修复中有特殊的重要意义^[31]. 近年来的研究还发现, 朊病毒相关蛋白(PrP)、Rho 蛋白、钠/钙离子体交换蛋白及氢/钠离子体交换蛋白、过氧化酶体增生激活受体等也是参与 HSC 早期激活过程的重要信号转导物质, 对他们的研究也在不断深入^[32, 33]. 一旦 HSC 的激活被启动, 多种因素协同

作用,在维持HSC激活状态的同时,促进肝纤维化等病理改变.HSC的活化是肝纤维化发生的核心环节,许多因素参与了该过程的调节,其中转化生长因子(TGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)等细胞因子起主要作用^[34-39].TGF- α 可诱导HSC表达血小板衍生生长因子(PDGF)受体而促进增生.TNF- α 可促进HSC表达MMP和TIMP,TGF β 1抑制MMP的合成,促进TIMP的合成,其最终结果是MMP表达减少,TIMP表达增加,ECM降解减少,TIMP表达增加,ECM降解减少,在肝内沉积增加^[40].此外,氧自由基(ROS)也可诱导HSC活化增生和胶原基因表达^[41].金属蛋白酶组织阻止剂-1(TIMP-1)通过对HSC基质金属蛋白酶(MMP)分泌的抑制,促进HSC增生;但在TIMP-1转基因小鼠中,TIMP-1的大量表达并不能直接引起HSC的活化^[42].有人提出了HSC激活的级联模式,即被损伤的肝细胞释放的TGF、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、ET-1等细胞因子所促进的炎症前期;被激活的kuppfer细胞分泌的因子如TGF- β 、TNF、TGF- α 介导的炎症期;HSC转化为MFB,通过TGF- β 、ET-1、PDGF、IL-6的自分泌刺激的炎症后期.激活的HSC增加表达TIMP,促使某些ECM成分(如I型胶原)异常集聚,也扰乱了正常的ECM环境,这种异常的ECM环境在维持HSCs的激活状态促进肝纤维化中也起着重要作用^[43].

2 HSCs的凋亡及其调控机制

2.1 HSC凋亡 在实验性肝损伤模型中,HSC增生,当去除损伤因素后,肝脏恢复其正常组织结构,HSC的数量也恢复正常.目前认为肝细胞损伤修复中激活的HSC数量降低主要是通过HSC凋亡将激活的HSC清除.体外培养试验表明,静止的HSC不发生凋亡,HSC在活化的同时出现自发性凋亡.凋亡调节蛋白Bcl-2,p53在静止HSC中不表达,而后逐渐增加.在转化为MFB的过程中HSC对FasL诱导的凋亡变得敏感,而未被刺激的HSC则表现出抵抗,如果RNA或蛋白质合成被阻断,MFB则对FasL介导的凋亡变得高度敏感,这表明在肝中MFB是FasL介导凋亡的靶细胞^[44,45].体内肝脏急性损伤时,HSC活化、增生而无凋亡;恢复阶段,HSC总数减少,凋亡增加,分泌新纤维间质和TIMP的活化的HSC数量减少^[46].因此,活化HSC的凋亡可能与肝纤维的自发性降解有关.四氯化碳引起的大鼠急性肝损伤时,HSC的数量随着肝组织坏死和炎症细胞浸润的出现而显著增多,随着肝组织的恢复而迅速下降,此过程中凋亡HSC数量与活化HSC总数平行;慢性损伤肝纤维化恢复期时,MFB在降至一较低水平之前,凋亡的MFB大量增加.Gong et al^[45]将与放线菌酮结合的可溶性FasL加入原代培养不同时间的HSC中,发现原代培养后期(7 d)或继代培养4 d后的HSC中凋亡反应与可溶性FasL呈剂量依赖关系,说

明Fas受体途径是HSC凋亡的重要途径.HSC在向MFB转型过程中对可溶性FasL敏感性的逐渐增强与bcl-2、bcl-XL和bax的表达有关.

2.2 HSC凋亡的调控机制 HSC的凋亡与其激活过程是平行的,静止的HSC无凋亡发生,HSC凋亡的前提是其表型由静止向激活转化.培养的HSC随表型向激活状态的转化,也可发生自发性凋亡,是通过激活而诱导的Fas/FasL表达增加引起的.TNF- α 对激活的HSC可产生凋亡诱导作用,此作用可被NF- κ B所阻断.NF- κ B对肝脏再生及炎症反应均有调节作用,抑制NF- κ B可以影响HSC的激活过程.NF- κ B可被TNF- α 激活,其对TNF- α 信号转导诱发的凋亡是一种负反馈调节机制.他通过其产生的一组基因产物的协同作用抑制TNF- α 诱发的caspase-8的激活从而阻止凋亡^[47].Lang et al^[27]研究发现NF- κ B对于HSC活化增生不具备影响,但可作为TNF α 诱导HSC凋亡的拮抗因子.NF- κ B可通过刺激活化HSC表达基因拮抗小鼠HSC的凋亡^[48].TGF β 过量表达是凋亡发生的主要因素之一^[49].人们对于TNF α 、TGF β 诱导HSC凋亡作用尚有不一致看法,Saile et al^[50]观察到在CCL₄致肝纤维化大鼠模型中,TNF α 及TGF β 可阻止MFB表达凋亡标志物FasL,阻止MFB发生凋亡.一些细胞因子和生长因子如内皮素、血小板衍生生长因子、胰岛素样生长因子结合蛋白-3、神经生长因子、IL-6、IL-15等也可能对HSC的凋亡有调节作用.Trim et al^[51]发现,神经生长因子(NGF)也具有诱导HSC凋亡的作用.将100 ng/mL NGF与表达其配体p75(TNF表达受体家族成员)的HSC共同培养24 h后,HSC凋亡细胞数量明显增加,而对HSC的增生不产生影响.

3 针对HSC的抗纤维化治疗

活化HSC数量的增加是肝纤维化形成的中心环节,凋亡则导致其数量的减少.HSC是肝纤维化过程中产生细胞外基质(ECM)的主要细胞,ECM过多产生是形成肝纤维化,最终导致肝硬化、肝功能衰竭的主要原因.因此,可从抑制HSC激活、促进HSC凋亡两方面进行抗肝纤维化治疗.由于激活的HSC是肝纤维化时ECM的主要来源细胞,因此,可以设想通过抑制HSC达到抗肝纤维化的作用, α -干扰素在改善慢性病毒性肝炎患者肝组织病变的同时,明显减少 α -SMA(+)HSC数量. γ -干扰素减少实验性肝纤维化大鼠肝内I、III型前胶原mRNA表达、减少HSC的数量及抑制HSC的激活^[52].近年来,中医中药治疗肝纤维化显示出特有的优越性^[53-65].小柴胡汤可通过抑制HSC的增生与激活,抑制胶原的合成^[66].己酮可可碱通过抑制PDGF介导的HSC激活,而具有抗肝纤维化的作用.脯氨酸4-羟化酶抑制剂HOE077也可通过抑制HSC的激活而抗肝纤维化.视黄酸可阻止PDGF引起的HSC增生,还通过增加胞质素含量促进MMP活化而促进ECM的降

解. 视黄醇可抑制 HSC 的增生及胶原合成. 多烯磷脂酰胆碱可阻断 PDGF 激活通路中 MARK/P44 活化及 AP-1 结合, 抑制 PDGF 的增生效应. 丹参酸乙可抑制体外培养 HSC 的增生, 这种抑制作用与丹参酸乙的抗氧化作用有一定的关系^[67]. 目前纤维化的可逆性及 HSC 在肝纤维化逆过程中的重要作用已受到广泛重视, 如 HSC 活化后其表型难以逆转, 通过凋亡使 HSC 减少为较为合理的逆转肝纤维化思路. HSC 凋亡的激活可能是自然的调节过程, 对其机制的研究可能指导未来抗肝纤维化的治疗策略. 抑制 NK- κ B 不仅可抑制 HSC 介导的肝内炎症反应, 还可促进激活的 HSC 的凋亡, 抑制肝纤维化的发展. 在纤维化肝脏中激活的 HSC 发生凋亡不仅使其数量明显减少, ECM 的合成数量下降, 减少了 ECM 在肝脏中的继续堆积, 而且使其合成的 TIMP-1, TIMP-2 快速下降, MMPs 的表达仍维持在肝纤维化时的水平, 但 TIMPs 减少解除了其对 MMPs 活性的抑制, 进一步降解已形成的纤维化性胶原, 从两方面造成了肝纤维化的逆转. 尤红 et al^[68]也从体外培养和慢性乙型肝炎的治疗两方面探讨了 HSC 凋亡的现象和意义, 提示活化的 HSC 存在凋亡, 促进其凋亡在肝纤维化治疗中有重要作用. 将 HSC 作为抗肝纤维化治疗的靶细胞, 尚须注意下列情况: (1)目前尚未在 HSC 上找到任何完全特异的基因或受体分子等, 任何对 HSC 某项功能的干预都须考虑对肝内或肝外其他细胞的副作用. (2)目前对 HSC 的生物学研究绝大多数是在大鼠 HSC 上进行的, 虽然人与大鼠 HSC 的生物学特点有许多相似之处, 但从大鼠 HSC 所获得的研究结果并不能完全应用到人 HSC 上, 因此有必要对人与大鼠 HSC 进行较系统的比较研究或直接对人 HSC 进行研究. 加强 HSC 的激活和凋亡调控机制的研究, 有助于我们认识 HSC 激活和凋亡及肝纤维化发生的本质. 从长远来看, 干预 HSC 活化和促进 HSC 凋亡是抗肝纤维化治疗的一个重要靶向, 这一方面的研究亟待深入.

4 参考文献

- 王佐佑, 肖冰, 时永全, 赵燕秋, 樊代明. 转染 Bcl-2 反义核酸对胃癌细胞药物敏感性的影响. 世界华人消化杂志 1999;7:796-797
- 姜慧卿, 张晓岚. 肝纤维化的发生机制. 世界华人消化杂志 2000;8:687-689
- 贾继东, 尹姗姗, 王宝恩. 细胞外基质基因在肝脏的表达与调控. 世界华人消化杂志 2002;10:56-57
- 王雅凡, 李奇芬, 王洪, 毛青, 吴纯清. 维生素 E 抗大鼠实验性肝纤维化的作用. 华人消化杂志 1998;6:207-209
- Li D, Friedman SL. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: new insights and prospects for therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:618-633
- Burt AD. Pathobiology of hepatic stellate cells. *J Gastroenterol* 1999;34:299-304
- Thimman MS, Yee HF Jr. Quantitation of rat hepatic stellate cell contraction: stellate cells' contribution to sinusoidal resistance. *Am J Physiol* 1999;277(1 pt 1):G137-G143
- 朱永红, 胡大荣, 聂青和, 刘国栋, 谭朝霞. 人肝脏星形细胞培养激活及其 c-fos, c-jun 的表达. 世界华人消化杂志 2000;8:299-302
- Svegliati-Baroni G, DiSario A, Casini A, Ferretti G, D' Ambrosio L, Ridolfi F, Bolognini L, Salzano R, Orlandi F, Benedetti A. The Na⁺/H⁺ exchanger modulates the fibrogenic effect of oxidative stress in rat hepatic stellate cells. *J Hepatol* 1999;30:868-875
- Liu C, Liu P, Liu CH, Zhu XQ, Ji G. Effects of Fuzhenghuayu decoction on collagen synthesis of cultured hepatic stellate cells, hepatocytes and fibroblasts in rats. *World J Gastroenterol* 1998;4:548-549
- Wang LT, Zhang B, Chen JJ. Effect of anti-fibrosis compound on collagen expression of hepatic cells in experimental liver fibrosis of rats. *World J Gastroenterol* 2000;6:877-880
- Wang JY, Zhang QS, Guo JS, Hu MY. Effects of glycyrrhethinic acid on collagen metabolism of hepatic stellate cells at different stages of liver fibrosis in rats. *World J Gastroenterol* 2001;7:115-119
- 黄光存, 张锦生. 肝星状细胞激活的细胞内信号转导. 世界华人消化杂志 2001;9:1056-1060
- Niki T, Pekny M, Hellemans K, Bleser PD, Berg KV, Vaeyens F, Quartier E, Schuit F, Geerts A. Class VI intermediate filament protein nestin is induced during activation of rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 1999;29:520-527
- Buck M, Kim DJ, Houghlum K, Hassanein T, Chojkier M. c-Myb modulates transcription of the alpha-smooth muscle actin gene in activated hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;278:G321-G328
- Hellerbrand C, Jobin C, Iimuro Y, Licato L, Sartor RB, Brenner DA. Inhibition of NFkappaB in activated rat hepatic stellate cells by proteasome inhibitors and an IkappaB super-repressor. *Hepatology* 1998;27:1285-1295
- 陆伦根, 曾民德, 李继强, 邱德凯, 华静, 范竹萍. 肝星状细胞激活与 ICAM-1 的表达. 华人消化杂志 1998;6:567-569
- Marra F, Romanelli RG, Giannini C, Failli P, Pastacaldi S, Arrighi MC, Pinzani M, Laffi G, Montalto P, Gentilini P. Monocyte chemotactic protein-1 as a chemoattractant for human hepatic stellate cells. *Hepatology* 1999;29:140-148
- 周光德, 赵景民. 细胞外基质在肝内的代谢与肝纤维化的形成. 世界华人消化杂志 2002;10:57-59
- Watanabe S, Hirose M, Wang XE, Ikejima K, Oide H, Kitamura T, Takei Y, Miyazaki A, Sato N. A novel hepatic stellate (Ito) cell-derived protein, epimorphin, plays a key role in the late stages of liver regeneration. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;250:486-490
- Potter JJ, Womack L, Mezey E, Anania FA. Transdifferentiation of rat hepatic stellate cells results in leptin expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;244:178-182
- Kitada T, Seki S, Ikeda K, Nakatani K, Sakaguchi H, Kawada N, Kadoya H, Kaneda K. Clinicopathological characterization of prion: a novel marker of activated human hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2000;33:751-757
- Ratzliff V, Lalazar A, Wong L, Dang Q, Collins C, Shaulian E, Jensen S, Friedman SL. Zf9, a Kruppel-like transcription factor up-regulated in vivo during early hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:9500-9505
- Baroni GS, Pastorelli A, Manzin A, Benedetti A, Marucci L, Solforosi L, DiSario A, Brunelli E, Orlandi F, Clementi M, Macarri G. Hepatic stellate cell activation and liver fibrosis are associated with necroinflammatory injury and Th1-like response in chronic hepatitis C. *Liver* 1999;19:212-219
- Schwabe RF, Schnabl B, Kweon YO, Brenner DA. CD40 activates NF-kappa B and c-Jun N-terminal kinase and enhances chemokine secretion on activated human hepatic stellate cells. *J Immunol* 2001;166:6812-6819
- 刘文滨, 王吉耀. NF-KB 与肝星状细胞凋亡. 世界华人消化杂志 2001;9:1054-1055
- Lang A, Schoonhoven R, Tuvia S, Brenner DA, Rippe RA. Nuclear factor kappaB in proliferation, activation, and apoptosis in rat hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2000;33:49-58
- Kojima S, Hayashi S, Shimokado K, Suzuki Y, Shimada J, Crippa MP, Friedman SL. Transcriptional activation of urokinase by the Kruppel-like factor Zf9/COPEB activates latent TGF-beta1 in vascular endothelial cells. *Blood* 2000;95:1309-1316
- Potter JJ, Rennie-Tankersley L, Anania FA, Mezey E. A transient increase in c-myc precedes the transdifferentiation of hepatic stellate cells to myofibroblast-like cells. *Liver* 1999;19:135-144

- 30 Parola M, Robino G, Dianzani MU. 4-hydroxy-2,3-alkenals as molecular mediators of oxidative stress in the pathogenesis of liver fibrosis. *Int J Mol Med* 1999;4:425-432
- 31 Knittel T, Dinter C, Kobold D, Neubauer K, Mehde M, Eichhorst S, Ramadori G. Expression and regulation of cell adhesion molecules by hepatic stellate cells (HSC) of rat liver: involvement of HSC in recruitment of inflammatory cells during hepatic tissue repair. *Am J Pathol* 1999;154:153-167
- 32 Miyahara T, Schrum L, Rippe R, Xiong S, Yee HF, Motomura K, Anania FA, Willson TM, Tsukamoto H. Peroxisome proliferator-activated receptors and hepatic stellate cell activation. *J Biol Chem* 2000;275:35715-35722
- 33 刘涛, 胡晋红, 蔡湊, 计一平. 贮脂细胞内的信号传导分子. 世界华人消化杂志 2001;9:805-807
- 34 Friedman SL. Cytokines and fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 1999;19:129-140
- 35 Flisiak R, Pytel-Krolczuk B, Prokopowicz D. Circulating transforming growth factor beta(1) as an indicator of hepatic function impairment in liver cirrhosis. *Cytokine* 2000;12:677-681
- 36 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
- 37 刘芳, 刘金星. 转化生长因子 $\beta 1$ 在肝纤维化中的作用. 世界华人消化杂志 2000;8:86-88
- 38 Wang X, Chen YX, Xu CF, Zhao GN, Huang YX, Wang QL. Relationship between tumor necrosis factor- α and liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 1998;4:18
- 39 Weng HL, Cai WM, Liu RH. Animal experiment and clinical study of effect of gamma-interferon on hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2001;7:42-48
- 40 Knittel T, Mehde M, Kobold D, Saile B, Dinter C, Ramadori G. Expression patterns of matrix metalloproteinases and their inhibitors in parenchymal and non-parenchymal cells of rat liver: regulation by TNF- α and TGF- $\beta 1$. *J Hepatol* 1999;30:48-60
- 41 Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, van Goor H, Jansen P, Benedetti A, Moshage H. Involvement of reactive oxygen species and nitric oxide radicals in activation and proliferation of rat hepatic stellate cells. *Liver* 2001;21:1-12
- 42 Yoshiji H, Kuriyama S, Miyamoto Y, Thorgeirsson UP, Gomez DE, Kawata M, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Tsujinoue H, Nakatani T, Thorgeirsson SS, Fukui H. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 promotes liver fibrosis development in a transgenic mouse model. *Hepatology* 2000;32:1248-1254
- 43 Arthur MJ. Fibrosis and altered matrix degradation. *Digestion* 1998;59:376-380
- 44 Gressner AM. The cell biology of liver fibrogenesis - an imbalance of proliferation, growth arrest and apoptosis of myofibroblasts. *Cell Tissue Res* 1998;292:447-452
- 45 Gong W, Pecci A, Roth S, Lahme B, Beato M, Gressner AM. Transformation-dependent susceptibility of rat hepatic stellate cells to apoptosis induced by soluble Fas ligand. *Hepatology* 1998;28:492-502
- 46 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
- 47 Wang CY, Mayo MW, Korneluk RG, Goeddel DV, Baldwin AS Jr. NF- κ B antiapoptosis: induction of TRAF1 and TRAF2 and c-IAP1 and c-IAP2 to suppress caspase-8 activation. *Science* 1998;281:1680-1683
- 48 Elsharkawy AM, Wright MC, Hay RT, Arthur MJ, Hughes T, Bahr MJ, Degitz K, Mann DA. Persistent activation of nuclear factor- κ B in cultured rat hepatic stellate cells involves the induction of potentially novel Rel-like factors and prolonged changes in the expression of IkappaB family proteins. *Hepatology* 1999;30:761-769
- 49 Lemmer ER, delaMotte-Hall P, Omori N, Omori M, Shephard EG, Gelderblom WC, Cruse JP, Barnard RA, Marasas WF, Kirsch RE, Thorgeirsson SS. Histopathology and gene expression changes in rat liver during feeding of fumonisin B1, a carcinogenic mycotoxin produced by *Fusarium moniliforme*. *Carcinogenesis* 1999;20:817-824
- 50 Saile B, Matthes N, Knittel T, Ramadori G. Transforming growth factor beta and tumor necrosis factor alpha inhibit both apoptosis and proliferation of activated rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 1999;30:196-202
- 51 Trim N, Morgan S, Evans M, Issa R, Fine D, Afford S, Wilkins B, Iredale J. Hepatic stellate cells express the low affinity nerve growth factor receptor p75 and undergo apoptosis in response to nerve growth factor stimulation. *Am J Pathol* 2000;156:1235-1243
- 52 Sakaida I, Uchida K, Matsumura Y, Okita K. Interferon gamma treatment prevents procollagen gene expression without affecting transforming growth factor-beta1 expression in pig serum-induced rat liver fibrosis in vivo. *J Hepatol* 1998;28:471-479
- 53 Liu P, Liu C, Xu LM, Hu YY, Xue HM, Liu CH, Zhang ZQ. Effects of Fuzheng Huayu 319 recipe on liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 1998;4:348-353
- 54 Cai DY, Zhao G, Chen JC, Ye GM, Bing FH, Fan BW. Therapeutic effect of Zijin capsule in liver fibrosis in rats. *World J Gastroenterol* 1998;4:260-263
- 55 孙玉凤, 姚希贤, 蒋树林. 肝纤维化的中医中药治疗. 世界华人消化杂志 2000;8:686-687
- 56 杜荔菁, 唐望先, 但自力, 张文英, 李绍白. 中药肝炎平防治肝纤维化的实验研究. 华人消化杂志 1998;6:21-22
- 57 蔡大勇, 陈家春, 赵刚, 叶根梅, 郝飞虹, 陈金星. 紫金胶囊防治大鼠D-氨基半乳糖性肝损伤. 华人消化杂志 1998;6:23-26
- 58 李兵顺, 王继, 甄彦君, 王鑫国, 孙彦辉, 王淑琴, 吴中秋. 中药抑肝纤和促肝细胞生长素对大鼠免疫性肝纤维化的阻断作用. 华人消化杂志 1998;6:786-788
- 59 胡义扬, 刘成, 刘平, 顾宏图, 季光, 王晓玲. 扶正化瘀方抗CCl-4大鼠肝纤维化作用与抗脂质过氧化. 新消化病学杂志 1997;5:485-486
- 60 邱德凯, 李海, 曾民德, 李继强. 虫草多糖脂质体对大鼠肝纤维化胶原酶 mRNA 变化的影响. 新消化病学杂志 1997;5:417-418
- 61 王要军, 孙自勤, 权启镇, 张志坚. 冬虫夏草与秋水仙碱抗肝纤维化的对照研究. 新消化病学杂志 1994;2:208-209
- 62 孙自勤, 王要军, 权启镇, 刘晓峰, 潘雪, 江学良. 汉防己甲素对大鼠实验性肝纤维化的防治作用. 新消化病学杂志 1994;2:19-20
- 63 王要军, 孙自勤, 权启镇, 张南坚, 刘晓峰, 江学良, 潘雪. 汉防己甲素对实验性大鼠肝纤维化IV型胶原及储脂细胞的影响. 新消化病学杂志 1994;2:78-79
- 64 王全楚, 申德林, 张成道, 许丽芝, 聂青和, 谢玉梅, 周永兴. 中药软肝缩脾丸对肝纤维化大鼠TIMP-1/2蛋白表达的影响. 世界华人消化杂志 2001;9:379-382
- 65 沈敏, 邱德凯, 陈颖, 熊伍军. 重组肝细胞再生增强因子, 丹参及苦参对大鼠纤维化细胞的作用. 世界华人消化杂志 2001;9:1129-1133
- 66 Shimizu I, Ma YR, Mizobuchi Y, Liu F, Miura T, Nakai Y, Yasuda M, Shiba M, Horie T, Amagaya S, Kawada N, Hori H, Ito S. Effects of Sho-saiko-to, a Japanese herbal medicine, on hepatic fibrosis in rats. *Hepatology* 1999;29:149-160
- 67 崔云华, 王晓玲, 刘晴, 刘平. 丹参酸乙的抗氧化作用对大鼠肝星状细胞增生的影响. 世界华人消化杂志 2002;10:317-319
- 68 尤红, 王宝恩, 王泰岭, 马雪梅, 张晶. 复方861对肝星状细胞的增生和凋亡的干预作用. 中华肝脏杂志 2000;8:78-80



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

