

# 肝纤维化相关因子及其作用

林羨屏, 王小众

林羨屏, 王小众, 福建医科大学附属协和医院消化内科 福建省福州市 350001

林羨屏, 女, 2004级福建医科大学高教在职硕士研究生, 海南医学院附属医院内科住院医师。

福建省教育厅科研项目, No. JA04198

通讯作者: 王小众, 350001, 福州市新权路29号, 福建医科大学附属协和医院消化内科, drwangxz@pub6.fz.fj.cn

电话: 0591-83357896-8482

收稿日期: 2006-02-09 接受日期: 2006-03-25

## 摘要

肝纤维化是继发于肝脏炎症或损伤后组织修复的代偿反应。肝脏在受到外界因素刺激后, 肝组织中肝细胞与Kupffer细胞(KC)分泌可溶性的细胞因子, 通过各自的信号转导途径, 激活星状细胞(HSC)并使之处于持续激活状态, 激活的HSC分泌大量细胞外基质, 使肝脏原有结构被破坏, 形成肝纤维化。肝纤维化是可逆的, 肝纤维化的治疗研究也是围绕着如何降低HSC的活性, 促进HSC凋亡, 减少胶原的生成, 增加其降解, 而这些过程均与细胞因子网络密切相关。

**关键词:** 肝纤维化; 星状细胞(HSC); 细胞因子; 治疗学

林羨屏, 王小众. 肝纤维化相关因子及其作用. 世界华人消化杂志 2006;14(11):1037-1043

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1037.asp>

## 0 引言

肝纤维化是继发于肝脏炎症或损伤后组织修复的代偿反应, 由于肝脏细胞外基质(extracellular matrix, ECM)特别是胶原的异常过度沉积, 形成纤维隔, 肝脏原有结构被破坏, 引发肝纤维化。许多慢性肝脏疾病能发展为肝纤维化, 其进一步发展则形成肝硬化。在肝纤维化中起决定性作用的是HSC<sup>[1]</sup>, 肝组织中的多种细胞如肝细胞、KC分泌可溶性的细胞因子, 通过各自的信号转导途径, 激活HSC并使之处于持续激活状态, 激活的HSC分泌ECM, 纤维化过程的ECM可以说成是细胞因子的储池, 其含有大量致纤维化因子。肝纤维化是可逆的, 纤维化的逆转必然涉及胶原的生成减少、降解增加; 同样肝纤维

化的治疗研究也是围绕着如何降低HSC的活性, 促进HSC凋亡, 减少胶原的生成, 增加其降解, 而这些过程无不与细胞因子网络密切相关。现就肝纤维化和相关因子及其作用作一评述。

## 1 肝纤维化与星状细胞

**1.1 肝纤维化与HSC的激活** 肝脏炎症或损伤等因素除直接对肝细胞造成损害外, 还能通过激活KC和单核细胞释放促炎性介质, 包括多肽介质(TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8)、脂类介质(白三烯、血栓素等)和氧自由基造成肝损害。损伤的肝细胞、KC、内皮细胞释放细胞因子, 如转化生长因子 $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )、血小板衍生生长因子(PDGF)、肝细胞生长因子(HGF)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL-1, IL-6)等, 上述因子均能直接或间接地促进HSC的激活。肥大细胞也与肝脏慢性炎症及肝纤维化有关, 肥大细胞能释放多种细胞因子, 促进纤维化的发生; 能解除地塞米松对HSC的抑制作用, 促进HSC表达干细胞因子(SCF)<sup>[2]</sup>; CCl<sub>4</sub>介导大鼠肝损伤的研究显示, 肝纤维化阶段巨噬细胞与肌成纤维细胞的量是增加的, 但发展到肝硬化阶段则是下降的, 而这两个阶段肥大细胞的含量却始终是上升的<sup>[3]</sup>, 说明肥大细胞可能在肝纤维化的进展阶段发挥更为重要的作用。HSC是分泌ECM的主要细胞, 以往称贮脂细胞或Ito细胞, 位于Disse间隙, 是肝内贮存VitA的场所。静息的HSC能产生过氧化物酶体增生物激活受体(PPAR)、瘦素(leptin)等, HSC激活后PPAR表达的下降与leptin的上调可能与纤维化的发生有关<sup>[4-8]</sup>。

激活的HSC有如下特点: (1)表达 $\alpha$ -平滑肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)、肌细胞增强子-2(myocyte enhancer factor-2)等, 并改变细胞表型分化为肌成纤维样细胞(myofibroblast-like cells)<sup>[9-10]</sup>。(2)分泌大量ECM, ECM主要包括: ①胶原: I型, II型, III型, IV型; ②蛋白多糖: 硫酸软骨素、硫酸皮肤素、透明质酸等; ③糖蛋白: 纤维连接蛋白、层黏连蛋白、副层黏连蛋白、副纤维连接蛋白、粗纤维连接素。正常情况下ECM的代谢

## ■背景资料

肝纤维化是继发于肝脏炎症或损伤后组织修复代偿反应, 损伤的肝细胞、KC等释放大量的细胞因子, 激活静息的HSC, HSC的持续激活及细胞外基质的大量分泌使肝脏结构破坏并形成纤维化。

## ■ 研究前沿

肝脏受到损伤和刺激因素的作用后,产生大量的细胞因子,各因子之间又存在着诸多关联.近年来对肝纤维化的研究主要集中在HSC的功能和影响因子、相关的信号转导通路及如何阻断纤维化通路方面,其中主要是肝纤维化相关的生长因子、炎症相关因子和影响血管活性的因子.

保持平衡,HSC分泌ECM的同时,通过抑制基质金属蛋白酶(MMP)和纤溶酶原激活物的表达,促进内皮细胞和HSC表达纤溶酶原激活物抑制因子(PAI-1)和组织金属蛋白酶抑制物(TIMPs),造成肝组织中ECM的生成增多而降解减少,最终导致ECM的大量沉积,发生肝纤维化.(3)具有收缩功能,可调节肝窦血流量和肝内阻力,而激活的HSC收缩性强,是门脉高压形成的重要原因之一.相关研究报道:HSC能表达典型的神经胶质蛋白,产生小囊泡,受自主神经纤维支配<sup>[11]</sup>;还能表达神经内分泌标志性物质如:神经营养因子、突触素、胶质纤维酸性蛋白,并含有神经递质受体<sup>[12-14]</sup>.(4)表达PDGF与TGF- $\beta_1$ 等细胞因子增多,通过自分泌及旁分泌方式进一步激活自身及周围的静息HSC,使肝纤维化进一步发展<sup>[15-16]</sup>.ERK、PI3K-Akt途径、TGF- $\beta$ /Smad途径均参与了HSC的激活和致纤维化过程.关于HSC来源,有报道培养的CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>造血干细胞在多种生长因子的作用下,能分化为HSC与肌成纤维细胞,随着肝组织的重构侵入肝组织,说明肝组织损伤过程的成纤维细胞也可以是骨髓原性的<sup>[17]</sup>.

肝纤维化是可逆的,ECM的生成减少、降解增加,纤维化才可能逆转.肝纤维化的治疗首先要消除病因,去除损伤与刺激因素;利用细胞因子网络,针对纤维化的中心环节进行阻断,降低HSC的活性,促进HSC凋亡,减少胶原的生成,促进胶原降解.HSC的凋亡主要是通过Fas/FasL通路启动的,激活后HSC表达Fas/FasL增加,使其对增殖凋亡信号的敏感性增强,并受Bax, Bcl-2, P53等凋亡调节蛋白的调控.凋亡调节蛋白Bcl-2, P53在静止的HSC中不表达;在转化为肌成纤维样细胞过程中,激活的HSC高表达Bcl-2等凋亡抑制蛋白,使得星状细胞对其他凋亡信号刺激变得不再敏感,而大量增殖.当肝细胞损伤与炎症减轻,组织修复到一定程度,活化的HSC倾向于凋亡,且凋亡的发生随激活的进程、HSC的活化而逐渐增加.同时ECM分泌减少,组织中TIMPs降低, MMP表达上升,纤维溶解增强<sup>[18]</sup>.

1.2 不同病因引起的肝纤维化 不同的病因引起的肝纤维化的方式可能是不同的.虽然一般情况下,HSC是致纤维化的主要细胞,在胆管周发生损伤为主时,脉管区成肌纤维细胞成为致纤维化的主要细胞.慢性淤胆性肝病如原发性胆汁淤积性肝硬化(PBC), T淋巴细胞与细胞因子

介导永久性胆管损伤,胆管上皮细胞分泌致纤维化因子激活附近脉管区成肌纤维细胞,其沿胆管增殖,分泌ECM,胶原沉积,并最终激活窦周隙HSC,形成纤维间隔.酒精性肝病时,酒精致肠道菌群失调, G 菌群增加,门静脉脂多糖含量上调,其通过CD14/钟罩状受体复合物激活KC,产生活性氧族(ROS)与NADPH氧化酶;氧化产物如氧自由基刺激KC释放TNF- $\alpha$ ,中性粒细胞浸润,还可直接损伤肝细胞使其通过线粒体途径凋亡;代谢产物乙醛与ROS还能直接激活HSC,使其增殖促进纤维化的发生<sup>[19-20]</sup>.HSC与脉管区成肌纤维细胞的不同在于特异性标志物及对刺激的反应不同<sup>[21]</sup>.一些病毒(如HCV)蛋白可以直接激活HSC,并在纤维化过程中影响HSC的活性<sup>[22]</sup>.非酒精性脂肪肝(NASH)是代谢综合征的合并症之一,常常伴有肥胖、2型糖尿病、脂肪代谢紊乱,其不经治疗,易发展为肝纤维化,与脂质过氧化导致的代谢损伤关系密切.

## 2 肝纤维化相关因子及其作用

### 2.1 生长因子

2.1.1 TGF- $\beta$  转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )有5种亚型,在人及哺乳动物中存在3种亚型,即TGF- $\beta_1$ 、TGF- $\beta_2$ 、TGF- $\beta_3$ ,他们有相似的生物学功能,结构上有70%-80%的同源性.TGF- $\beta$ 是目前研究发现的最强的致纤维化因子,但同时又是抗炎症和免疫抑制因子,他的正常调节功能有利于维持组织自稳.TGF- $\beta$ 受体有I, II, III型,其中I, II型受体参与TGF- $\beta$ 的信号转导,III型受体不参与TGF- $\beta$ 信号转导,但能调节TGF- $\beta$ 与信号转导受体的结合.II型受体促进凋亡,I型受体则介导ECM的产生,且此作用不受II型受体的影响.TGF- $\beta$ 在HSC在激活过程中,可使TGF- $\beta$  II型受体下调,导致其抑制作用减弱;他可活化钙离子通道和Na-H泵,刺激HSC合成并分泌I、III型胶原及纤维结合素,促进ECM的形成.TGF- $\beta$ 强表达的转基因鼠肝损害后发生了更为严重的肝纤维化,对肝细胞增殖具有强烈的抑制作用,TGF- $\beta$ 可增加HSC表达PDGF受体,使PDGF促HSC增殖的作用增强,TGF- $\beta$ 阻断剂可能是有效的肝纤维化治疗手段<sup>[23-25]</sup>.TGF- $\beta$ 通过TGF- $\beta$ /Smad信号转导机制传递胞内信息,其中Smad3是介导Smad/DNA结合所必需的<sup>[26]</sup>.

2.1.2 EGF 肝纤维化时,表皮生长因子(EGF)表达上调<sup>[27]</sup>,刺激肝细胞和胆管上皮细胞增殖,并具有促进HSC分裂增殖的能力.激活的HSC在

TGF- $\beta_1$ 和EGF的直接刺激下, 迁移能力大大提高, 说明HSC能够在分泌释放的生长因子的驱使下向肝脏的各个部位迁移, 扩大了疾病范围, 从而加速了肝纤维化的进程<sup>[28]</sup>. EGF的过表达能促使肝细胞发生癌变; EGF2B转基因小鼠可因过表达EGF而诱发肝细胞癌, 同时伴有细胞周期素 D1, B1, c-fos等指标的过表达<sup>[29]</sup>.

**2.1.3 HGF 生理条件下, 肝细胞生长因子(HGF)**具有肝营养功能, 促进肝再生的作用, 能抑制TGF- $\beta_1$ 的表达, 减少前胶原的产生, 降解已形成的胶原纤维及抑制肝细胞凋亡, 刺激肝再生, 从而提高生存率<sup>[30]</sup>. DMN肝纤维化模型研究表明, HGF能作用于激活的HSC与门管区成肌纤维细胞, 通过抑制ERK磷酸化途径, 阻止其生长, 促进门管区肌成纤维细胞凋亡, 从而有助于纤维化的恢复<sup>[31]</sup>. 经证实HGF基因的转导抑制了DMN诱导的TGF- $\beta_1$ 的表达, 改善肝纤维化<sup>[32]</sup>.

**2.1.4 PDGF 血小板衍生生长因子(PDGF)**是原癌基因的表达产物, 最初从血小板颗粒中分离得到. 静息的HSC几乎不表达PDGF及其受体(PDGFR), 肝脏受损时, 巨噬细胞、血小板、浸润的炎症细胞、受损的内皮细胞及激活的HSC, 均可分泌PDGF, 他是已知最强的促HSC增殖、分化的细胞因子; HSC激活早期的重要标志就是PDGFR表达的增加. PDGF由A, B两条肽链组成, 分别位于第7、22号染色体, 形成PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB 3种亚型; 近年来发现的PDGF家族的另一形式: PDGF-C, 其促有丝分裂活性要强于PDGF-AA, 与PDGF-BB、PDGF-AB的活性相当或有更强的有丝分裂活性. PDGF-C转基因小鼠发生了严重的肝纤维化甚至肝硬化、肝癌<sup>[33]</sup>. PDGFR本质上是酪氨酸激酶, 有 $\alpha$ ,  $\beta$ 两种类型. 受体位于胞膜外的部分是PDGF的结合位点, 位于胞内的部分具有酪氨酸激酶活性. PDGFR- $\alpha$ 与三种亚型的PDGF均可结合, PDGFR- $\beta$ 仅与PDGF-AB, PDGF-BB结合. 而其中PDGF-BB和PDGFR- $\beta$ 在促纤维化过程中的作用较为突出. 若阻止PDGFR- $\beta$ 表达, 阻断PDGF的信号转导途径, 能有效抑制星状细胞的增殖和胶原的产生, 并促进其凋亡<sup>[34]</sup>.

**2.1.5 IGF-I 胰岛素样生长因子-I (IGF-I)**, 是由70个氨基酸组成的单链通过3个二硫键交叉连接而成的多肽,  $M_r 70\ 000$ , 与胰岛素原有很大同源性, 对组织细胞有胰岛素样作用, 主要由肝脏合成、分泌. IGF家族(IGFs)包括IGF-I和IGF-

II, 后者仅在肿瘤组织中高表达. IGF-I在肝纤维化中具有促纤维化和护肝、抗纤维化的双重作用. 实验发现, IGF-I的生物学作用与其浓度密切相关, 有研究认为, 小剂量的IGF-I在动物实验中, 能减轻肝纤维化, 改善肝功能, 提高肝组织抗氧化损伤的能力及减少胶原的表达, 从而起到抗肝纤维化的作用, 而大剂量时IGF-I则能促进肌成纤维细胞增殖<sup>[35-36]</sup>. 人体中存在GH/IGF-I轴, GH调节血清中IGF-I水平, IGF-I又对GH的分泌进行负反馈调节. 肝硬化患者GH/IGF-I轴严重失衡, 出现GH抵抗, GH水平升高, IGF-I水平下降. 在肝硬化早期使用小剂量IGF-I治疗, 能减轻肝纤维化的发生<sup>[37]</sup>; IGF-I对肝纤维化大鼠具有抗氧化作用, 能降低过氧化作用中的多种参数的表达<sup>[11]</sup>.

## 2.2 炎症相关因子

**2.2.1 IL-10 白细胞介素-10(IL-10)**是一种主要由Th2细胞产生, 抑制Th1细胞释放细胞因子的免疫调节性细胞因子, 主要对炎症细胞起抑制作用.  $M_r 35\ 000-40\ 000$ , 前体为178肽, 活性形式为非共价键连接的寡二聚体, 等电点为8.1, 对酸不耐受, pH 5.5处理即可快速灭活, 但在pH 11时仍保持活性. 已有的研究证实内源性IL-10在肝脏慢性炎症和纤维化发展过程中表达增加, IL-10是重要的负反馈调节因子, 其能有效抑制NF- $\kappa$ B的活性, 通过抑制NF- $\kappa$ B活性减轻炎症反应, 从而表现抗炎作用; IL-10能抑制KC分泌各种细胞因子, 还可直接影响中性粒细胞等炎症细胞活性. 在实验性肝纤维化大鼠, IL-10能显著减少干预模型肝纤维化的发生, 降低IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 的表达<sup>[38]</sup>; IL-10还能减轻大鼠肝纤维模型的纤维化程度; 他通过降低MMP-2, MMP-9表达, 使肝内胶原沉积减少, 从而减少基底膜的降解, 并能降低TIMP-1的表达, 解除对MMPs尤其是MMP-1的抑制而加速胶原蛋白的降解<sup>[39]</sup>. IL-10降低肝纤维化大鼠与体外培养的HSC的多种生长因子的表达<sup>[40-41]</sup>; 能使体外培养的HSC增加Bax表达, 同时降低Bcl-2的表达, 对肝纤维化具有拮抗作用<sup>[42]</sup>. IL-10可通过JAK/STAT通路诱导细胞因子信号阻抑蛋白SOCS基因表达, 阻断炎症性细胞因子信号转导通路, 在急性肝损害时加强其负反馈调节, 减少肝纤维化的发生<sup>[43-44]</sup>.

**2.2.2 INF- $\gamma$   $\gamma$ -干扰素(INF- $\gamma$ )**属于干扰素家族, 由激活的CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞产生, 其中主要产生INF- $\gamma$ 的是CD4<sup>+</sup>的Th1细胞, 这些细胞

## ■创新盘点

HSC的活性受神经、体液、内分泌等多种因素的影响, TGF- $\beta$ 、PDGF等生长因子具有促进HSC有丝分裂的作用; RAS、NADPH氧化酶等调节血管神经活性, 并与肝脏过氧化损伤有关; INF- $\gamma$ 、IL-10、SOCS等对炎症有负性调节的作用; HSC的凋亡主要经Fas/FasL途径, 受Bax, Bcl-2, P53等因子的调节.



## ■应用要点

合理阻断生长因子对HSC的刺激作用,利用抗炎因子减轻肝脏炎症,抑制RAS和NADPH氧化酶等的作用保护肝细胞和减少HSC的激活,是目前肝纤维化治疗的主要方向。

经抗原刺激后,直接使INF- $\gamma$ 基因转录活化,产生的INF- $\gamma$ 反过来又促进了Th1增殖,同时抑制Th2。INF- $\gamma$ 抑制TGF- $\beta_1$ 及星形细胞的活化和增生,从而减少ECM的合成,抑制肝纤维化。INF- $\gamma$ 是目前公认的抗病毒和抗纤维化药物,已较广泛的应用于乙肝和丙肝等病毒感染的临床治疗;但INF- $\gamma$ 用药途径有限,病人依从性差,有待改进。INF- $\gamma$ 动物体内试验,以AAV为载体介导INF- $\gamma$ 表达,成功阻止了肝纤维化的进展<sup>[45]</sup>。

**2.2.3 TNF- $\alpha$  肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )**是巨噬细胞受炎症或免疫刺激所分泌的一种多功能细胞因子,被认为与NASH的发生密切相关,许多感染(如细菌、病毒、寄生虫等)均可致其分泌增加。分泌过多时可刺激粒细胞和肌成纤维细胞增生,损伤内皮细胞,促进白介素如IL-1生成,导致休克、组织损伤及纤维化等。TNF- $\alpha$ 能激活凝血系统,导致血管、毛细血管内血栓形成,影响肝脏血液循环,加重损害,还可以通过产生内源性丝氨酸类蛋白酶而间接损伤肝细胞。TNF- $\alpha$ 是一种作用很强的促有丝分裂原,可活化细胞外信号调节激酶ERK通路和JNK通路,从而促进HSC产生ECM,导致肝纤维化的形成。TNF- $\alpha$ 刺激HSC表达TIMP-1并抑制其凋亡, KC以自分泌及旁分泌的方式,通过TNF- $\alpha$ /TNFR途径介导NASH模型纤维化的发生<sup>[46]</sup>。培养的HSC, TNF- $\alpha$ 能阻止PPAR的反式激活作用<sup>[47]</sup>。

**2.2.4 SOCS 在TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ 与INF $\alpha/\beta$ 信号通路的直接相互作用中,**至少有3个分子起着非常重要的作用,即SOCS1, SHP2和STAT1。细胞因子信号抑制蛋白(suppressor of the cytokine signaling, SOCS), 是JAK/STAT通路的反馈抑制因子, 又被称为细胞的“分子刹车”, SOCS1可能通过减轻肝脏炎症反应和纤维化来抑制肝癌形成<sup>[43]</sup>。SOCS3作为SOCS家族一员, 由氨基端的N区、中间的SH2区和羧基端的SOCS盒3个部分组成。细胞受到生理或环境压力时SOCS3的翻译从第12个氨基酸Met处起始, 由于缺失了N端的泛素化位点Lys6, 这种蛋白质和缺失了C端的SOCS框一样, 泛素化作用减弱, 而稳定性则大大增强, 对细胞因子信号通路的阻断作用也加强。细胞因子通过JAK/STAT通路诱导SOCS3基因表达, 其表达产物又特异性地抑制细胞因子介导的JAK/STAT通路。通过诱导SOCS3过表达, 阻止Leptin受体磷酸化途径, 能抑制Leptin介导的HSC增殖<sup>[44]</sup>。

## 2.3 影响血管活性的因子

**2.3.1 RAS相关因子 肾素-血管紧张素系统(RAS)**与肝纤维化密切相关。血管紧张素 II (Ang II) 是促纤维生长因子, Ang II能磷酸化MAPK与AKT, 从而通过氧化还原反应增加AP-1与DNA结合, 刺激DNA合成、HSC细胞迁移、原胶原 $\alpha_1$  mRNA的表达, 分泌TGF- $\beta_1$ 等炎症因子, 促进肝纤维化。Oben *et al*<sup>[48]</sup>研究表明, HSC表达肾上腺素能受体AT-1A、儿茶酚氨生物合成酶, 释放去甲肾上腺素NE, NE通过RAS发挥作用。多巴胺 $\beta$ 羟化酶缺乏的缺陷小鼠(Dbh-/-Mice)来源培养的HSC, 因不能分泌NE而生长缓慢, 若加入外源NE则又恢复生长<sup>[49]</sup>。该研究发现其胞内转导途径为G蛋白偶联肾上腺素能受体/促有丝分裂激活酶/磷脂酰肌醇III激酶途径; Dbh-/-Mice肝损伤后HSC的 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白、TGF- $\beta_1$ 、胶原较对照组显著降低, 加入异丙肾上腺素后HSC才进一步被激活。培养的HSC能对SNS神经递质发生应答, 刺激HSC增殖并表达胶原; SNS的阻断剂能减低实验性大鼠的纤维化程度<sup>[50-52]</sup>。

**2.3.2 NADPH氧化酶 吞噬细胞型NADPH氧化酶**诱导吞噬细胞产生大量的超氧化物, 在机体免疫防御中发挥重要作用。有实验室在血管内皮细胞发现的功能性非吞噬细胞型NADPH氧化酶也能象吞噬细胞型一样产生呼吸爆发, 生成大量的超氧化物、氧自由基, 但不同的是他在一般的情况下, 只产生少量的活性氧族 (ROS), 只有在如Ang II刺激下才生成大量的超氧化物<sup>[53]</sup>。HSC表达非吞噬细胞型NADPH氧化酶的主要成分, Ang II通过结合HSC表面的AT-1受体, 使p47<sup>phox</sup>发生磷酸化, 调节NADPH氧化酶的亚基, 通过NADPH氧化酶途径, 介导活性氧族的形成, 增强HSC脂质过氧化, p47<sup>phox</sup>-/-小鼠与WT相比, 对Ang II的反应明显降低, 对药物或胆管结扎肝损害后纤维化程度亦减轻; NADPH氧化酶阻断剂能抑制Ang II的相应作用<sup>[54-55]</sup>。NADPH氧化酶通过p38MAPK途径在PDGF所致HSC增殖过程发挥作用, 抑制NADPH氧化酶可以抑制PDGF-BB的表达, 抑制HSC的增殖<sup>[56]</sup>。抗氧化治疗能减少血液及局部的氧自由基, 对不同原因引起的肝纤维化都可起保护肝细胞的作用, 抗氧化剂VitE、西利马林、磷脂酰胆碱、S-腺苷-L蛋氨酸都有抑制HSC激活、保护肝细胞减少其凋亡的作用; 破坏NADPH氧化酶, 能有效减轻肝纤维化的发生<sup>[57]</sup>。

2.3.3 NO NO在机体内的作用取决于组织产生NO的量, 少量的NO有利于局部血流灌注的增加, 阻止血小板聚集和凝血, 能中和急性感染、再灌注损伤和其他炎症时产生的大量氧自由基; 而慢性肝病时产生的大量的NO则是有害的, 可能有助于癌症的发生. 选择性NO合酶的阻滞剂和细胞特异性NO受体将有可能成为肝纤维化治疗的新疗法<sup>[58]</sup>.

2.4 其他 结缔组织生长因子(CTGF)在肝内主要由HSC分泌, 是TGF- $\beta_1$ 的下游反应元件, 其表达程度与肝纤维化程度呈平行相关; SCF能刺激早期干细胞与祖细胞的增殖与定居, 人类纤维化肝组织可持续表达SCF; SCF可以刺激HSC、肥大细胞生长, 促进纤维化的进展. IL-1 $\beta$ 通过刺激肝脏炎症反应启动或加速肝纤维化的发展; IL-6也是重要的炎症介质, 能刺激HSC增殖, 促进肝纤维化的发生. TGF- $\beta$ 超家族细胞因子激活素A(activin A)在肝脏, 能抑制细胞生长, 诱导其凋亡, 促进间质细胞增殖及细胞外基质分泌. INF- $\alpha$ 也可以通过减轻肝组织炎症和抑制HSC活化、诱导其凋亡减轻肝纤维化的发生. 此外, 内皮素 I 能通过A型受体强烈的收缩血管, 刺激纤维化的发生<sup>[59]</sup>.

肝纤维化是一个复杂的过程, 影响肝纤维化的因素很多, 不但与局部的细胞因子有关, 还与全身的神经、体液、内分泌因素相关. HSC是肝纤维化过程的中心环节, 不同病因引起的肝纤维化有不同的特点, 发挥主要作用的因子也有所差别. 我们应该利用纤维化相关因子所起的作用, 针对不同的病因, 阻断其主要的致纤维化途径, 采取不同的治疗策略.

### 3 参考文献

- 1 Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275: 2247-2250
- 2 Brito JM, Mermelstein CS, Tempone AJ, Borojevic R. Mast cells can revert dexamethasone-mediated down-regulation of stem cell factor. *Eur J Pharmacol* 2001; 414: 105-112
- 3 Jeong WI, Lee CS, Park SJ, Chung JY, Jeong KS. Kinetics of macrophages, myofibroblasts and mast cells in carbon tetrachloride-induced rat liver cirrhosis. *Anticancer Res* 2002; 22: 869-877
- 4 Aleffi S, Petrai I, Bertolani C, Parola M, Colombatto S, Novo E, Vizzutti F, Anania FA, Milani S, Rombouts K, Laffi G, Pinzani M, Marra F. Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2005; 42: 1339-1348
- 5 Marra F, Aleffi S, Bertolani C, Petrai I, Vizzutti

- F. Adipokines and liver fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9: 279-284
- 6 Ikejima K, Okumura K, Lang T, Honda H, Abe W, Yamashina S, Enomoto N, Takei Y, Sato N. The role of leptin in progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2005; 33: 151-154
- 7 Tsukamoto H. Adipogenic phenotype of hepatic stellate cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 132S-133S
- 8 Toyama T, Nakamura H, Harano Y, Yamauchi N, Morita A, Kirishima T, Minami M, Itoh Y, Okanoue T. PPARalpha ligands activate antioxidant enzymes and suppress hepatic fibrosis in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 324: 697-704
- 9 Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 311-335
- 10 Sato M, Suzuki S, Senoo H. Hepatic stellate cells: unique characteristics in cell biology and phenotype. *Cell Struct Funct* 2003; 28: 105-112
- 11 Garcia-Fernandez M, Castilla-Cortazar I, Diaz-Sanchez M, Navarro I, Puche JE, Castilla A, Casares AD, Clavijo E, Gonzalez-Baron S. Antioxidant effects of insulin-like growth factor-I (IGF-I) in rats with advanced liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol* 2005; 5: 7
- 12 Cassiman D, Denef C, Desmet VJ, Roskams T. Human and rat hepatic stellate cells express neurotrophins and neurotrophin receptors. *Hepatology* 2001; 33: 148-158
- 13 Cassiman D, van Pelt J, De Vos R, Van Lommel F, Desmet V, Yap SH, Roskams T. Synaptophysin: A novel marker for human and rat hepatic stellate cells. *Am J Pathol* 1999; 155: 1831-1839
- 14 Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218
- 15 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-alpha and TGF-beta1. *J Hepatol* 1999; 30: 48-60
- 16 Reynaert H, Thompson MG, Thomas T, Geerts A. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut* 2002; 50: 571-581
- 17 Forbes SJ, Russo FP, Rey V, Burra P, Rugge M, Wright NA, Alison MR. A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis. *Gastroenterology* 2004; 126: 955-963
- 18 Zhang LJ, Wang XZ. Interleukin-10 and chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1681-1685
- 19 Wheeler MD, Kono H, Yin M, Nakagami M, Uesugi T, Arteel GE, Gabele E, Rusyn I, Yamashina S, Froh M, Adachi Y, Iimuro Y, Bradford BU, Smutney OM, Connor HD, Mason RP, Goyert SM, Peters JM, Gonzalez FJ, Samulski RJ, Thurman RG. The role of Kupffer cell oxidant production in early ethanol-induced liver disease. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 1544-1549
- 20 Park HS, Jung HY, Park EY, Kim J, Lee WJ, Bae YS. Cutting edge: direct interaction of TLR4 with NAD(P)H oxidase 4 isozyme is essential for lipopolysaccharide-induced production of reactive oxygen species and activation of NF-kappa B. *J Immunol* 2004; 173: 3589-3593
- 21 Knittel T, Kobold D, Saile B, Grundmann A,

### ■名词解释

- 1 ECM: 细胞外基质, 由胶原、蛋白多糖、糖蛋白等构成; 大量的细胞外基质特别是胶原在肝窦的沉积, 导致了肝纤维化的发生.
- 2 HSC: 肝星状细胞, 肝内的间充质细胞, 位于血窦与肝细胞间的Disse间隙, 有静息和激活两种状态, 激活的HSC可分泌大量的细胞外基质, 在肝纤维化过程中发挥重要作用.
- 3 肝纤维化相关因子: 与肝纤维化发生、发展及治疗相关的各类因子, 主要包括生长因子、炎症相关因子、影响血管活性的因子等.

- Neubauer K, Piscaglia F, Ramadori G. Rat liver myofibroblasts and hepatic stellate cells: different cell populations of the fibroblast lineage with fibrogenic potential. *Gastroenterology* 1999; 117: 1205-1221
- 22 Bataller R, Paik YH, Lindquist JN, Lemasters JJ, Brenner DA. Hepatitis C virus core and nonstructural proteins induce fibrogenic effects in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2004; 126: 529-540
- 23 Issa R, Williams E, Trim N, Kendall T, Arthur MJ, Reichen J, Benyon RC, Iredale JP. Apoptosis of hepatic stellate cells: involvement in resolution of biliary fibrosis and regulation by soluble growth factors. *Gut* 2001; 48: 548-557
- 24 Shek FW, Benyon RC. How can transforming growth factor beta be targeted usefully to combat liver fibrosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 123-126
- 25 Nakamura T, Ueno T, Sakamoto M, Sakata R, Torimura T, Hashimoto O, Ueno H, Sata M. Suppression of transforming growth factor-beta results in upregulation of transcription of regeneration factors after chronic liver injury. *J Hepatol* 2004; 41: 974-982
- 26 Schnabl B, Kweon YO, Frederick JP, Wang XF, Rippe RA, Brenner DA. The role of Smad3 in mediating mouse hepatic stellate cell activation. *Hepatology* 2001; 34: 89-100
- 27 Komuves LG, Feren A, Jones AL, Fodor E. Expression of epidermal growth factor and its receptor in cirrhotic liver disease. *J Histochem Cytochem* 2000; 48: 821-830
- 28 Yang C, Zeisberg M, Mosterman B, Sudhakar A, Yerramalla U, Holthaus K, Xu L, Eng F, Afdhal N, Kalluri R. Liver fibrosis: insights into migration of hepatic stellate cells in response to extracellular matrix and growth factors. *Gastroenterology* 2003; 124: 147-159
- 29 Borlak J, Meier T, Halter R, Spanel R, Spanel-Borowski K. Epidermal growth factor-induced hepatocellular carcinoma: gene expression profiles in precursor lesions, early stage and solitary tumours. *Oncogene* 2005; 24: 1809-1819
- 30 Iimuro Y, Fujimoto J. Strategy of gene therapy for liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 45-47
- 31 Kim WH, Matsumoto K, Bessho K, Nakamura T. Growth inhibition and apoptosis in liver myofibroblasts promoted by hepatocyte growth factor leads to resolution from liver cirrhosis. *Am J Pathol* 2005; 166: 1017-1028
- 32 Ueki T, Kaneda Y, Tsutsui H, Nakanishi K, Sawa Y, Morishita R, Matsumoto K, Nakamura T, Takahashi H, Okamoto E, Fujimoto J. Hepatocyte growth factor gene therapy of liver cirrhosis in rats. *Nat Med* 1999; 5: 226-230
- 33 Campbell JS, Hughes SD, Gilbertson DG, Palmer TE, Holdren MS, Haran AC, Odell MM, Bauer RL, Ren HP, Haugen HS, Yeh MM, Fausto N. Platelet-derived growth factor C induces liver fibrosis, steatosis, and hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 3389-3394
- 34 Chen YX, Lu CH, Xie WF, Zhang XR, Zhang ZB, Wei LX, Jin YX, Guo YJ. Effects of ribozyme targeting platelet-derived growth factor receptor beta subunit gene on the proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells *in vitro*. *Chin Med J (Engl)* 2005; 118: 982-988
- 35 Canturk NZ, Canturk Z, Ozden M, Dalcik H, Yardimoglu M, Tulubas F. Protective effect of IGF-1 on experimental liver cirrhosis-induced common bile duct ligation. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2061-2066
- 36 Mugerza B, Castilla-Cortazar I, Garcia M, Quiroga J, Santidrian S, Prieto J. Antifibrogenic effect *in vivo* of low doses of insulin-like growth factor-I in cirrhotic rats. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1536: 185-195
- 37 Castilla-Cortazar I, Aliaga-Montilla MA, Salvador J, Garcia M, Delgado G, Gonzalez-Baron S, Quiroga J, Prieto J. Insulin-like growth factor-I restores the reduced somatostatinergic tone controlling growth hormone secretion in cirrhotic rats. *Liver* 2001; 21: 405-409
- 38 Zhang LJ, Yu JP, Li D, Huang YH, Chen ZX, Wang XZ. Effects of cytokines on carbon tetrachloride-induced hepatic fibrogenesis in rats. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 77-81
- 39 Zheng WD, Zhang LJ, Shi MN, Chen ZX, Chen YX, Huang YH, Wang XZ. Expression of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hepatic stellate cells during rat hepatic fibrosis and its intervention by IL-10. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1753-1758
- 40 Wang XZ, Chen ZX, Zhang LJ, Chen YX, Li D, Chen FL, Huang YH. Expression of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor 1 receptor and its intervention by interleukin-10 in experimental hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1287-1291
- 41 Shi MN, Zheng WD, Zhang LJ, Chen ZX, Wang XZ. Effect of IL-10 on the expression of HSC growth factors in hepatic fibrosis rat. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4788-4793
- 42 Wang XZ, Zhang SJ, Chen YX, Chen ZX, Huang YH, Zhang LJ. Effects of platelet-derived growth factor and interleukin-10 on Fas/Fas-ligand and Bcl-2/Bax mRNA expression in rat hepatic stellate cells *in vitro*. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2706-2710
- 43 Yoshida T, Ogata H, Kamio M, Joo A, Shiraishi H, Tokunaga Y, Sata M, Nagai H, Yoshimura A. SOCS1 is a suppressor of liver fibrosis and hepatitis-induced carcinogenesis. *J Exp Med* 2004; 199: 1701-1707
- 44 Saxena NK, Titus MA, Ding X, Floyd J, Srinivasan S, Sitaraman SV, Anania FA. Leptin as a novel profibrogenic cytokine in hepatic stellate cells: mitogenesis and inhibition of apoptosis mediated by extracellular regulated kinase (Erk) and Akt phosphorylation. *FASEB J* 2004; 18: 1612-1614
- 45 Chen M, Wang GJ, Diao Y, Xu RA, Xie HT, Li XY, Sun JG. Adeno-associated virus mediated interferon-gamma inhibits the progression of hepatic fibrosis *in vitro* and *in vivo*. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4045-4051
- 46 Tomita K, Tamiya G, Ando S, Ohsumi K, Chiyo T, Mizutani A, Kitamura N, Toda K, Kaneko T, Horie Y, Han JY, Kato S, Shimoda M, Oike Y, Tomizawa M, Makino S, Ohkura T, Saito H, Kumagai N, Nagata H, Ishii H, Hibi T. Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic



- steatohepatitis in mice. *Gut* 2006; 55: 415-424
- 47 Sung CK, She H, Xiong S, Tsukamoto H. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibits peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity at a posttranslational level in hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G722-G729
- 48 Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Torbenson M, Smedh U, Moran TH, Li Z, Huang J, Thomas SA, Diehl AM. Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters. *Gut* 2004; 53: 438-445
- 49 Bataller R, Sancho-Bru P, Gines P, Lora JM, Al-Garawi A, Sole M, Colmenero J, Nicolas JM, Jimenez W, Weich N, Gutierrez-Ramos JC, Arroyo V, Rodes J. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology* 2003; 125: 117-125
- 50 Dubuisson L, Desmouliere A, Decourt B, Evade L, Bedin C, Boussarie L, Barrier L, Vidaud M, Rosenbaum J. Inhibition of rat liver fibrogenesis through noradrenergic antagonism. *Hepatology* 2002; 35: 325-331
- 51 Oben JA, Yang S, Lin H, Ono M, Diehl AM. Acetylcholine promotes the proliferation and collagen gene expression of myofibroblastic hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 172-177
- 52 Oben JA, Yang S, Lin H, Ono M, Diehl AM. Norepinephrine and neuropeptide Y promote proliferation and collagen gene expression of hepatic myofibroblastic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 302: 685-690
- 53 Wang HD, Johns DG, Xu S, Cohen RA. Role of superoxide anion in regulating pressor and vascular hypertrophic response to angiotensin II. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H1697-H1702
- 54 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
- 55 Dechend R, Viedt C, Muller DN, Ugele B, Brandes RP, Wallukat G, Park JK, Janke J, Barta P, Theuer J, Fiebeler A, Homuth V, Dietz R, Haller H, Kreuzer J, Luft FC. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase. *Circulation* 2003; 107: 1632-1639
- 56 Adachi T, Togashi H, Suzuki A, Kasai S, Ito J, Sugahara K, Kawata S. NAD(P)H oxidase plays a crucial role in PDGF-induced proliferation of hepatic stellate cells. *Hepatology* 2005; 41: 1272-1281
- 57 Kono H, Rusyn I, Yin M, Gabele E, Yamashina S, Dikalova A, Kadiiska MB, Connor HD, Mason RP, Segal BH, Bradford BU, Holland SM, Thurman RG. NADPH oxidase-derived free radicals are key oxidants in alcohol-induced liver disease. *J Clin Invest* 2000; 106: 867-872
- 58 Hon WM, Lee KH, Khoo HE. Nitric oxide in liver diseases: friend, foe, or just passerby? *Ann NY Acad Sci* 2002; 962: 275-295
- 59 Cho JJ, Hochoer B, Herbst H, Jia JD, Ruehl M, Hahn EG, Riecken EO, Schuppan D. An oral endothelin-A receptor antagonist blocks collagen synthesis and deposition in advanced rat liver fibrosis. *Gastroenterology* 2000; 118: 1169-1178

电编 李琪 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

## • 消息 •

### NERD及相关疾病国际研讨会

本刊讯 NERD及相关疾病国际研讨会将于2006-08在三亚举行, 现将征文通知公布如下:

#### 1 稿件要求及截稿日期

全文和结构式摘要800字, 电脑打印附软盘或E-mail, 2006-06-15截稿。

#### 2 联系方式

北京市鼓楼大街41号中国医学论坛报社 张莉; 邮编: 100009; 电话: 010-64002844; E-mail: NERD@gisummit.com.