

肝纤维化的信号转导通路

吴晓玲, 曾维政, 蒋明德, 王丕龙

吴晓玲, 曾维政, 蒋明德, 中国人民解放军成都军区总医院消化内科 四川省成都市 610083
王丕龙, 重庆医科大学附属第一医院消化内科 重庆市 400016
通讯作者: 吴晓玲, 610083, 四川省成都市, 中国人民解放军成都军区总医院消化内科. wxllady@163.com
电话: 028-86570347
收稿日期: 2006-05-08 接受日期: 2006-06-08

摘要

肝纤维化是多种慢性肝病进展至肝硬化的中间过程, 其特征为以胶原蛋白为主的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成与降解失衡. 现有的研究表明, 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)是肝纤维化时过量ECM的主要来源, 激活的HSC大量增殖, 发生表型改变并分泌过多的ECM沉积于肝脏是肝纤维化形成的关键. 这一复杂的病理过程是多条细胞信号传导通路和一系列细胞信息分子网络共同控制的结果, 转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF β)等细胞因子分别通过TGF β -Smad通路、ROCK通路、MAPK(丝裂原激活的蛋白激酶, mitogen activated protein kinase)通路、Rho-、PI-3K通路等众多细胞信号通路网络交互影响, 共同介导肝纤维化复杂的病理生理变化. 现综述参与肝纤维化的主要信号转导通路及其可能的致肝纤维化机制.

关键词: 肝纤维化; 信号通路

吴晓玲, 曾维政, 蒋明德, 王丕龙. 肝纤维化的信号转导通路. 世界华人消化杂志 2006;14(22):2223-2228

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2223.asp>

0 引言

肝纤维化是一个有多种细胞因子和多条细胞信号通路共同参与的复杂的全身性病理过程, 目前研究较为清楚的主要有TGF β -Smad信号通路, Rho-ROCK信号通路, MAPK信号通路, 以及PI-3K信号通路等, 各种信号通路在不同的环节发挥作用, 共同介导肝纤维化的发生发展.

1 TGF β -Smad信号通路

TGF β 与T β R结合 \rightarrow R-Smad活化 \rightarrow R-Smad与Co-Smad结合成多聚体并转位入胞核 \rightarrow 靶基因

转录. 脊椎动物转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF β)共有3种: TGF1, 2和3, 肝脏含量最高且具有生物活性的是TGF β 1, 其I, II型受体结合形成二聚体. 当配体与II型受体(T β R II)胞外端结合, 其胞内段Ser/Thr激酶即被活化, 进而I型受体(T β R I)活化并将信号向细胞内转导^[1].

TGF β 信号通路关键的信号传导分子为胞质蛋白Smad^[2-3]. Smad至少有8个成员, 即Smad1-8, 根据其功能分为3类: 第1类膜受体激活Smad(R-Smad), 有Smad 1, 2, 3, 5, 8, 第2类通用型Smad(co-Smad), 只有Smad 4, 可与其他Smad结合形成稳定的异源多聚体, 转位入胞核调节靶基因转录; 第3类抑制性Smad(I-Smad)有Smad 6, 7, 可与R-Smad竞争性结合受体, 阻止R-Smads磷酸化, 或抑制Smad多聚体形成从而阻断TGF β 的信号. Smad多聚体在胞核内可与特定的DNA序列CAGAC或AGAC结合(称为Smad结合元件, SBEs)调控靶基因表达, 但这种直接的DNA结合活性很低, 更重要的作用是与胞核辅激活蛋白或辅阻遏蛋白结合调节靶基因转录, 主要的辅激活蛋白有CBP/P300, c-Jun, Lef-1, 辅阻遏蛋白有SINP1, Sno-N, Ski等^[4].

肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)活化、增殖是肝纤维化的关键事件^[5], TGF β 是其必需的调节因子^[6-12]. 在HSC内, Smad 3, Sp1共同结合于 α 2(I)胶原基因序列的-313-255位点, 该位点具有很强的增强子活性, 使胶原基因转录明显增加. TGF β 在肝损伤的不同时期也有不同的效应^[11], 急性肝损伤时, HSC分泌TGF β 增加, 促进 α 2(I)胶原基因转录, HSC内Smad 2以自分泌方式活化, 随后诱导Smad 7表达, Smad 7与Smad 2结合并终止TGF β 的信号转导, 是TGF β 信号的负反馈调节. 但在慢性肝损伤, HSC转化为肌样成纤维细胞(MFB)后Smad 2持续磷酸化, Smad 7表达水平低下, 不能有效抑制TGF β 的信号传递. Smad 2持续活化及Smad 7水平低下可能是慢性肝损伤向肝纤维化进展的原因之一. 研究显示, 动物肝纤维化往往伴随

■背景资料

肝纤维化的发病机制研究取得了许多新进展, 不仅明确了肝星状细胞在发病中的关键地位, 更重要的是研究发现许多细胞信号传导通路都参与了肝纤维化的发病. 针对肝纤维化信号通路的研究不仅可以深入探索肝纤维化的发病机制, 也为肝纤维化的防治提供了更多的靶点和有效的途径.

■ 研究前沿

目前肝纤维化防治领域研究的热点为肝纤维化相关的信号转导通路,及其可能的干预手段,从而为肝纤维化的治疗提供更多的途径.研究比较多的信号通路主要有:TGF β -Smad通路,MAPK通路,PDGF通路,Rho-ROCK通路,整合素通路以及维生素A类通路等.

血清及组织TGF β 增加,HSC数量进行性增多,Smad 3 mRNA表达显著增高,Smad 7则初期升高、中晚期进行性下降,提示肝纤维化发生发展与TGF β -Smad信号通路密切相关^[14-18].应用Smad 2, 3, 4反义寡聚核苷酸或cDNA可有效抑制TGF β 的生物学功能;将Smad 7 RNA注射入非洲蟾蜍胚胎,则活动素与TGF β 的效应均被阻断;以RGD三肽引物与Smad 7基因合并构建重组质粒导入HSC,则RGD-Smad 7 mRNA表达明显增加,培养液中III型胶原水平明显降低.

2 Rho-ROCK信号通路

Rho活化 \rightarrow ROCK活化 \rightarrow 平滑肌收缩、纤维合成、肿瘤浸润转移、器官纤维化.Rho-ROCK信号通路的关键分子包括Rho、GTP酶、Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶(ROCK)和肌球蛋白磷酸酶等.Rho主要有Rho A, B, C 3种异构体,Rho GTP酶属小G蛋白家族,ROCK属于丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白激酶家族成员,是Rho下游的靶效应分子.ROCK接受Rho传递的活化信号,发生多个氨基酸位点磷酸化而激活,并介导下游一系列磷酸化/脱磷酸化反应,引起细胞收缩、游走黏附、生长分裂、应力纤维产生及平滑肌运动、胶原合成等生物效应,与哮喘、高血压、动脉硬化、肿瘤浸润转移以及多种器官纤维化等疾病密切相关^[19-23].目前关于Rho-ROCK信号通路在肝纤维化时的变化规律及其与肝纤维化的关系研究尚不多,Murata *et al*^[24-26]研究发现,特异性的ROCK阻断剂Y-27632能够明显抑制HSC活化,具有抑制大鼠肝纤维化作用;对Rho-ROCK信号通路的深入研究可能为肝纤维化的防治提供一个新的途径.

3 PDGF信号通路

PDGF与受体结合启动下游蛋白级联磷酸化反应信号通路.PDGF是重要的促肝纤维化因子^[27-29].多种信号转导分子可作为PDGF受体(PDGFR)的底物与其自磷酸化位点结合,这些底物大都含有一个SH-2结构域,与PDGFR结合并活化后,可启动多种蛋白级联磷酸化信号转导通路,主要的下游信号通路有:Ras/ERK, PI-3K, JAK/STAT, PLC γ 等.此外,PDGF还可通过细胞内pH值及Ca²⁺浓度变化传递信号.

3.1 Ras/ERK通路 Ras活化 \rightarrow ERK活化并移入胞核 \rightarrow 转录因子及c-fos基因转录,细胞周期蛋白D, E表达, HSC增殖.丝裂原激活蛋白激酶

(MAPK)属于Ser/Thr蛋白激酶家族,主要成员有3个:ERK(细胞外信号调节激酶)(信号途径:Raf \rightarrow MEK \rightarrow ERK), JNK(c-Jun氨基末端激酶)(信号途径:SEK \rightarrow MKK \rightarrow JNK),和P38(信号途径:MEKK \rightarrow MKK \rightarrow P38).在胞核内,ERK的核靶主要是转录因子ELK-1,功能是调节细胞生长和分化;JNK和P38的底物主要是c-Jun, ATF-2和ELK-1,在细胞凋亡和细胞因子表达中起重要作用.MAPK作为可以易位至胞核并激活转录因子的蛋白激酶,成为多种信号途径的“瓶颈”和汇集点,MAPK信号通路的激活有促肝纤维化作用^[30-31],其中,PDGF激活的主要是ERK信号通路.Ras是21 kDa的小G蛋白,是多种细胞信号转导通路的汇合点,有“分子开关”之称.Ras激活可引发ERK的磷酸化级联反应,促使Raf-1 \rightarrow MEK \rightarrow ERK相继磷酸化活化.Raf-1(或称MAPKK激酶, MAPKKK)为GTP酶活化蛋白(GAPs),被Ras活化后激活Ser/Thr激酶,使MEK(亦称MAPKK)激活,进而使ERK1/2(亦称MAPK1/2)磷酸化而活化,活化的ERK移位入胞核,调节ELK-1, SAP等转录因子及c-fos基因转录;还能介导细胞周期蛋白(Cyclin)D, E表达,促使HSC从G1期进入S期并增殖.研究表明,PDGF刺激HSC ERK通路的激活可导致c-fos表达增加,干预ERK通路能够抑制PDGF诱导的HSC增殖.多烯磷脂酰胆碱可阻断Ras/ERK通路中ERK1的活化而抑制PDGF的促HSC增殖效应;用含己酮可可碱(PTF)的培养基培养HSC,亦能明显抑制PDGF诱导的ERK磷酸化活化、c-fos表达和HSC增殖.

3.2 PI-3K通路 PI-3K活化 \rightarrow 产生第二信使 \rightarrow PDK, PKB活化 \rightarrow HSC增殖、迁移.磷脂酰肌醇3-激酶(PI-3K)途径是另一条由PDGF激活的信号通路^[32],此激酶家族有多种类型,与PDGF信号转导相关的为PI-3K A型,PI-3K激活后,除自身磷酸化以外,主要的效应是产生PI(3, 4)P2和PI(3, 4, 5)P3等第二信使向下游传递信号.其中,蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)是主要的下游信号分子.第二信使PI(3, 4)P2和PI(3, 4, 5)P3可与PKB结合而将其激活;活化的PKB调节P70s6k, GSK3, Bcl-2等活化产生细胞效应,可促进HSC增殖和迁移,并聚集于炎症区.研究表明,PDGF活化PI-3K的能力与其促HSC增殖效应有关.特异性PI-3K阻断剂Wortmannin可使体外培养的HSC阻滞于G0/G1期不能增殖;Marra *et al*研究发现,PI-3K的激活对PDGF促进HSC有丝分裂及趋化作用都是必需的.PDGF-AA, AB及BB

均可激活PI-3K, 以BB的作用最强。

3.3 JAK/STAT通路 JAK活化→与STAT形成多聚体→STAT活化、转位入胞核→靶基因转录。PDGF也能激活JAK(Janus激酶)/STAT(信号转导子和转录激活子)信号通路向细胞内传递信号^[33]。PDGF与受体结合后可募集、激活酪氨酸蛋白激酶JAK, 随即JAK磷酸化而活化, 使其底物蛋白STAT及受体Tyr残基磷酸化, 并使STAT以SH-2结构域与受体或活化的JAK结合形成复合物, 然后STAT形成二聚体移位入胞核, 激活靶基因转录促使细胞生长和分裂。STAT在该信号通路中兼有信号转导分子和转录因子作用, 可将PDGF信号从受体和JAK直接传递到胞核内, 是一条刺激靶基因转录的直接信息通路。

3.4 Na⁺/H⁺泵 HSC胞膜Na⁺/H⁺泵活性增加→胞内pH值增加→HSC增殖。研究表明, PDGF可增强大鼠HSC细胞膜Na⁺/H⁺泵(Na⁺/H⁺ exchanger, NHE)活性, 使细胞内pH值增加, 促进HSC增殖^[34]。NHE活性的增加可能依赖于钙离子-钙调蛋白及蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)途径。NHE抑制剂阿米洛利可抑制PDGF对HSC的促增殖效应; 吡非尼酮(pirfenidone)可抑制PDGF诱导的NHE及PKC活化而抑制HSC增殖, 此作用与PDGFR自磷酸化、ERK1/2及pp70(S6k)活化均无关; 选择性的NHE抑制剂cariporide可明显抑制在体及离体状态下PDGF诱导的大鼠HSC增殖, 若对大鼠进行二甲基亚硝胺(DMN)预处理而后给予cariporide, 其HSC活化、增殖减少, 胶原沉积减少, 且肝损伤减轻。

3.5 钙通道 胞膜钙通道活性增加→Ca²⁺内流→胞内Ca²⁺增加→HSC收缩、有丝分裂。在体外培养的HSC, PDGF的促有丝分裂效应与HSC内Ca²⁺浓度有关。PDGF与受体结合后, 诱导磷酸肌醇(IP)循环, 产生三磷酸肌醇(IP₃)作用于内质网受体促使Ca²⁺释放, 引起胞内Ca²⁺水平迅速增加, 形成胞内Ca²⁺增加的峰期; IP₃进一步磷酸化产生的IP₄能促使胞外Ca²⁺内流。研究表明, PDGF对不含Ca²⁺培养基培养的HSC并没有促增殖作用, 其促有丝分裂能力依赖于Ca²⁺通道开放与细胞外Ca²⁺内流引起的细胞内Ca²⁺浓度增加。细胞外Ca²⁺内流有两条通道: 不依赖膜电位的通道和依赖膜电位的T通道, T通道抑制剂氯化镍能阻断PDGF对HSC的促增殖作用, 提示PDGF引起胞外Ca²⁺内流与T通道开放有关。

4 NF-κB信号通路

激活APK或PKC→IκB解离→NF-κB活化、移

位入核→靶基因转录。核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)是一个重要的转录因子, 由P50和P65 2个亚基组成二聚体, 有3种形式: P50P50, P65P65及P50P65, 发挥生理作用的主要为P50P65。未活化的NF-κB存在于胞质中, 以P65亚基与IκB(NF-κB的抑制蛋白)结合, 覆盖P50的核定位信号。当细胞受到刺激时, 活化的APK或PKC使IκB磷酸化并从NF-κB复合物上解离, 导致NF-κB活化并移位入核, 与DNA结合并启动靶基因转录^[35]。NF-κB在肝脏的效应主要有: (1)在HSC, NF-κB可使IL-6, 黏附分子ICAM-1等表达增强, 参与炎症反应; (2)NF-κB可与某些DNA启动子和增强子结合, 促进早期反应基因如G6Pase, PEPCK, IGF-1表达, 促进肝脏再生; (3)NF-κB可激活某些抗凋亡基因拮抗TNF-α诱导的肝细胞凋亡。TGFβ可使IκB稳定性增加及NF-κB活性下降, 诱导HSC凋亡。

5 Vit A类信号通路

Vit A类与核内受体结合→顺式作用于靶基因启动子RARE, RXRE, 或与激素受体形成异二聚体作用于DNA激素反应元件→靶基因转录。Vit A类的主要活性形式为视黄酸(RA), 其核内受体包括视黄酸受体(RAR)和RXR(retinoid X receptor), Vit A类反应元件包括视黄酸反应元件(RARE)和RXRE(retinoid x response element)。Vit A类核内受体二聚化后可通过顺式作用于靶基因启动子的RARE, RXRE调控靶基因表达, 也可与其他核内受体如激素受体(HR)形成RXR/HR异二聚体而作用于DNA的激素反应元件(HRE)。已知CRBP, α1(I), 基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、STAT-1及组织型纤溶酶原激活物(tPA)等基因上游调控区内均含有RARE。

肝纤维化时HSC内Vit A类含量、RARβ mRNA水平降低, 补充外源性Vit A可使HSC重新获得Vit A类, 细胞内RARβ, CRBP mRNA水平增高, HSC增殖、激活受抑制而ECM合成减少^[36]。Vit A类抑制肝纤维化的机制可能有: (1)调节HSC增殖和分化: Vit A类可诱导细胞周期素依赖激酶抑制物(CKI)基因表达, 调控细胞周期; (2)影响ECM合成: RA可通过RARE调控α1(I)等胶原基因表达, 还可与c-Jun, c-Fos竞争结合于DNA的AP-1结合位点抑制靶基因转录; RA还可经此途径抑制HSC自分泌TGFβ1, 间接减少ECM合成; (3)影响ECM降解: RA可促进HSC分泌尿激酶纤溶酶原激活物(uPA), 使纤维蛋白溶

■相关报道

针对肝纤维化信号通路的报道较多, 可以参阅Gressner *et al*所著的文章 *Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets*, 发表于杂志 *J Cell Mol Med* 2006; 10: 76-99

■创新盘点

本文综述了肝纤维化重要的信号通路及其在发病中所发挥的作用,内容较新较全面,有助于了解肝纤维化的新进展。

酶增高,促进ECM降解;或增强MMP活性而间接起作用。

6 整合素信号通路

整合素与受体RGD序列结合→FAK, She活化→激活多条信号通路→介导细胞-ECM及细胞-细胞之间的信息交流。整合素(integrin)属于跨膜糖蛋白受体家族分子,有 α , β 两种亚基,目前已发现19种 α 亚基和8种 β 亚基,可组合成25种整合素分子。整合素的配体有3类: ECM成分(包括纤维连接蛋白, 玻连蛋白, 层黏连蛋白等), 免疫球蛋白类黏附分子如ICAM(细胞间黏附分子)、VCAM(血管细胞黏附分子)和血清游离蛋白分子(如血清纤维蛋白原)。整合素可识别配体上特定的RGD序列(精-甘-天冬氨酸基序)而结合, 然后激活黏着斑激酶(FAK)通路和She通路。FAK活化后与Sre家族激酶形成信号转导复合物, 继而通过与桩蛋白(paxillin), Grb2, Cas(Crk结合位点), PI-3K, MAPK, ERK, JNK等信号分子结合激活多条信号转导通路。

整合素在肝纤维化中的作用主要是作为“桥梁”介导细胞与ECM之间的相互作用, 形成细胞-基质及细胞-细胞之间复合物, 经Ras途径激活MAPK调节HSC的增殖、收缩、黏附及迁移; 同时, 肝窦内皮细胞整合素表达增加、FAK活性增加, 与肝窦毛细血管化有关; 因此, 整合素信号通路的效应主要是调节细胞与其外周环境之间的相互作用, 对整合素信号转导的深入研究可能发现干预肝纤维化的重要靶点^[37]。

总之, 肝纤维化发病机制的研究取得了很大进展, 目前明确HSC的活化是肝纤维化的始动环节, 慢性肝病进展至肝纤维化是一个有多种细胞因子、多种细胞信号转导通路参与的复杂的全身性病理过程, 随着研究的不断深入, 目前已有许多新的信号通路逐渐被发现和探索, 如瘦素及其信号通路, LPS信号通路, 结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)及其信号通路, VEGF(血管内皮生长因子)信号通路, 激活素及其信号通路等等^[38-60], 并且, 各种细胞信号转导途径并非各自独立、互不相干, 而是纵横交错、相互影响, 有的信号分子本身就是多条信号途径所共用的信息分子, 有的信号途径可以激活或抑制其他信号途径的信息传导过程, 构成一个复杂的细胞信号通路网络, 共同介导慢性肝损伤至肝纤维化的漫长病理过程。虽然每种细胞信号转导通路的作用细节尚未完全

阐明, 可以肯定的是, 单一细胞因子或单一信号通路的激活并不足以启动肝纤维化病变的发展。众多的促纤维化细胞因子分别经TGF β -Smad, MAPK, Rho-ROCK, PI-3K等信号通路将刺激信号传递至效应细胞, 使其靶基因转录增加, 产生肝细胞坏死、再生, 胶原合成等, 最终引起肝纤维化甚至肝硬化。针对肝纤维化细胞信号转导通路的研究不仅有助于更深入地探讨肝纤维化发病的分子机制, 也为肝纤维化防治研究提供了更多可能有效的干预环节。

7 参考文献

- 1 王连升, 陈颖伟, 李定国. TGF β 1信号与肝纤维化. 国外医学·消化系疾病分册 2004; 3: 142-144
- 2 Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 76-99
- 3 孙校男, 王先开, 姜国强. Smad蛋白与肝纤维化. 国外医学·流行病学传染病学分册 2005; 4: 243-246
- 4 Jun He, Sarah B, Tegen, Ariel R. Krawitz G. Steven Martin, Kunxin Luo. The Transforming Activity of Ski and SnoN Is Dependent on Their Ability to Repress the Activity of Smad Proteins. *J Biol Chem* 2003; 33: 30540-30547
- 5 Elsharkawy AM, Oakley F, Mann DA. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis. *Apoptosis* 2005; 10: 927-939
- 6 Liu X, Hu H, Yin JQ. Therapeutic strategies against TGF-beta signaling pathway in hepatic fibrosis. *Liver Int* 2006; 26: 8-22
- 7 Breitkopf K, Haas S, Wiercinska E, Singer MV, Dooley S. Anti-TGF-beta strategies for the treatment of chronic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 121S-131S
- 8 Tsukada S, Parsons CJ, Rippe RA. Mechanisms of liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 33-60
- 9 梁增文, 李德民, 张国, 王天才. 人纤维化肝组织中Smad蛋白的表达及其意义. 临床内科杂志 2004; 9: 635-637
- 10 Breitkopf K, Godoy P, Ciucan L, Singer MV, Dooley S. TGF-beta/Smad signaling in the injured liver. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 57-66
- 11 Wei Jiang, Chang-Qing Yang, Wen-Bin Liu, Yi-Qing Wang, Bo-Ming He, Ji-Yao Wang. Blockage of transforming growth factor b receptors prevents progression of pig serum-induced rat liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2004; 11: 1634-1638
- 12 熊章鄂, 但自力, 唐望先, 严红梅. 中药肝炎平对CCl₄诱导的肝纤维化大鼠TGF β ₁-Smad信号通路的影响. 世界华人消化杂志 2006; 2: 152-157
- 13 Chenghai Liu, Marianna DA. Gaca E. Scott Swenson, Vincent F, Vellucci, Michael Reiss, Rebecca G, Wells. Smads 2 and 3 are differentially activated by transforming growth factor- β (TGF- β) in quiescent and activated hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2003; 13: 11721-11728
- 14 张国, 王天才, 唐望先, 王颖, 李勤, 梁扩寰. 肝纤维化大鼠星状细胞Smad3、Smad7基因表达差异的研究. 华中科技大学学报(医学版) 2002; 1: 33-36
- 15 Hirotaka Fukasawa, Tatsuo Yamamoto, Akashi Togawa, Naro Ohashi, Yoshihide Fujigaki, Toshiaki

- Oda, Chiharu Uchida, Kyoko Kitagawa, Takayuki Hattori, Sayuri Suzuki, Masatoshi Kitagawa, Akira Hishida. Down-regulation of Smad7 expression by ubiquitin-dependent degradation contributes to renal fibrosis in obstructive nephropathy in mice. *PNAS* 2004; 23: 8687-8692
- 16 Dooley S, Hamzavi J, Breitkopf K, Wiercinska E, Said HM, Lorenzen J, Ten Dijke P, Gressner AM. Smad7 prevents activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis in rats. *Gastroenterology* 2003; 125: 178-191
- 17 Jianyin Long, Guannan Wang, Isao Matsuura, Dongming He, Fang Liu. Activation of Smad transcriptional activity by protein inhibitor of activated STAT3 (PIAS3). *PNAS* 2004; 1: 99-104
- 18 Anita B. Roberts, Angelo Russo, Angelina Felici, Kathleen C, Flanders. Smad3: a key player in pathogenetic mechanisms dependent on TGF- β . *Annals of the New York Academy of Sciences* 2003; 995: 1-10
- 19 孙骅, 陈荣华. 小G蛋白Rho-ROCK信号转导通路与疾病. *国外医学儿科学分册* 2004; 3: 162-164
- 20 Kirsi Riento, Rosa M, Guasch, Ritu Garg, Boquan Jin, Anne J, Ridley. Rho E binds to ROCK I and inhibits downstream signaling. *Molecular and Cellular Biology* 2003; 12: 4219-4229
- 21 Alexey Y, Kolyada, Kathleen N, Riley, Ira M, Herman. Rho GTPase signaling modulates cell shape and contractile phenotype in an isoactin-specific manner. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; 285: C1116-C1121
- 22 Hennenberg M, Biecker E, Trebicka J, Jochem K, Zhou Q, Schmidt M, Jakobs KH, Sauerbruch T, Heller J. Defective RhoA/Rho-kinase signaling contributes to vascular hypocontractility and vasodilation in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 2006; 130: 838-854
- 23 苏明, 万钧, 黄志强, 周宁新, 吴德斌, 范上达. 肝星状细胞的激活和Rho-ROCK信号通路在纤维化大鼠小肝移植中的作用. *中华实验外科杂志* 2005; 12: 1452-1455
- 24 Murata T, Arie S, Nakamura T, Mori A, Kaido T, Furuyama H, Furumoto K, Nakao T, Isobe N, Imamura M. Inhibitory effect of Y-27632, a ROCK inhibitor, on progression of rat liver fibrosis in association with inactivation of hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2001; 35: 474-481
- 25 Tada S, Iwamoto H, Nakamura M, Sugimoto R, Enjoji M, Nakashima Y, Nawata H. A selective ROCK inhibitor, Y27632, prevents dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats. *J Hepatol* 2001; 34: 529-536
- 26 Murata T, Arie S, Mori A, Imamura M. Therapeutic significance of Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, on the established liver fibrosis. *J Surg Res* 2003; 114: 64-71
- 27 谢艳爽, 郭顺根. 血小板衍生生长因子在肝星状细胞内的信号转导. *中国组织化学与细胞化学杂志* 2004; 3: 321-326
- 28 Godichaud S, Si-Tayeb K, Auge N, Desmouliere A, Balabaud C, Payrastra B, Negre-Salvayre A, Rosenbaum J. The grape-derived polyphenol resveratrol differentially affects epidermal and platelet-derived growth factor signaling in human liver myofibroblasts. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 629-637
- 29 Borkham-Kamphorst E, Meurer SK, Gressner AM, Weiskirchen R. Disruption of intermolecular disulfide bonds in PDGF-BB dimers by N-acetyl-L-cysteine does not prevent PDGF signaling in cultured hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 4: 1711-1718
- 30 Popov Y, Patsenker E, Bauer M, Niedobitek E, Schulze-Krebs A, Schuppan D. Halofuginone induces matrix metalloproteinases in rat hepatic stellate cells via activation of p38 and NFkappaB. *J Biol Chem* 2006; 281: 15090-15098
- 31 Furukawa F, Matsuzaki K, Mori S, Tahashi Y, Yoshida K, Sugano Y, Yamagata H, Matsushita M, Seki T, Inagaki Y, Nishizawa M, Fujisawa J, Inoue K. p38 MAPK mediates fibrogenic signal through Smad3 phosphorylation in rat myofibroblasts. *Hepatology* 2003; 38: 879-889
- 32 Reichard JF, Petersen DR. Involvement of phosphatidylinositol 3-kinase and extracellular-regulated kinase in hepatic stellate cell antioxidant response and myofibroblastic transdifferentiation. *Arch Biochem Biophys* 2006; 446: 111-118
- 33 Ogata H, Chinen T, Yoshida T, Kinjyo I, Takaesu G, Shiraishi H, Iida M, Kobayashi T, Yoshimura A. Loss of SOCS3 in the liver promotes fibrosis by enhancing STAT3-mediated TGF-beta1 production. *Oncogene* 2006; 25: 2520-2530
- 34 陈厚昌, 刘永刚. 抗肝纤维化的新靶点: Na⁺/H⁺交换泵. *中国药理学通报* 2003; 5: 493-497
- 35 赵宗豪, 高人焘. 核因子 κ B与肝纤维化的研究进展. *实用肝脏病杂志* 2004; 2: 119-121
- 36 刘中宏, 郑长青, 李春明. 视黄醇脂对慢性酒精性肝病肝纤维化的抑制作用. *世界华人消化杂志* 2006; 2: 234-237
- 37 宣红萍, 刘成海. 整合素在肝纤维化中的作用. *世界最新医学信息文摘* 2004; 1: 964-966
- 38 高巍, 周永兴, 聂青和. 瘦素与肝纤维化. *实用肝脏病杂志* 2004; 2: 121-124
- 39 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; 11: 1037-1043
- 40 Isayama F, Hines IN, Kremer M, Milton RJ, Byrd CL, Perry AW, McKim SE, Parsons C, Rippe RA, Wheeler MD. LPS signaling enhances hepatic fibrogenesis caused by experimental cholestasis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1318-G1328
- 41 Kanematsu M, Semelka RC, Osada S, Amaoka N. Magnetic resonance imaging and expression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular nodules in cirrhosis and hepatocellular carcinomas. *Top Magn Reson Imaging* 2005; 16: 67-75
- 42 付好, 但自力, 唐望先, 晏维, 潘志红, 熊章鄂. 全反式维甲酸对慢性酒精性肝损伤大鼠肝脏TGF β 1、CTGF和Col1a1表达的影响. *世界华人消化杂志* 2006; 2: 179-183
- 43 顾小红, 房殿春. 蛋白酶活化受体(PARS)在肝纤维化中的调节作用. *世界华人消化杂志* 2006; 5: 502-507
- 44 吕国良, 刘德许. 胰岛素样生长因子 I 与肝纤维化. *世界华人消化杂志* 2006; 16: 1617-1620
- 45 龙云, 唐红. 肝纤维化中转录因子的调控作用. *世界华人消化杂志* 2006; 10: 969-972
- 46 Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Poirier F, Russo FP, Iredale JP, Haslett C, Simpson KJ, Sethi T. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 5060-5065
- 47 贾继东. 肝纤维化发生机制及诊断和治疗研究的几个问题. *中华肝脏病杂志* 2004; 5: 257-258
- 48 刘萱, 尤红, 贾继东. 肝纤维化重要细胞因子的主要信

- 号转导途径. 肝脏 2005; 3: 251-252
- 49 Lluís Espinosa, Julia Ingles-Esteve, Alex Robert-Moreno, Anna Bigas. I κ B α and p65 Regulate the Cytoplasmic Shuttling of Nuclear Corepressors: Cross-talk between Notch and NF κ B Pathways. *Mol Biol Cell* 2003; 2: 491-502
- 50 张晓岚, 宋梅, 白云, 刘丽, 杨林, 张文辉, 姜慧卿. 细胞外信号调节激酶1与肝星状细胞增殖关系的体内实验研究. 胃肠病学和肝病杂志 2003; 5: 440-442
- 51 郭顺根, 戴敏, 张玮, 谢艳爽. 肝纤维化发生发展与信号转导途径. 中国组织化学与细胞化学杂志 2003; 1: 106-111
- 52 宋仕玲, 龚作炯, 张全荣. TGF- β 及Smad与肝纤维化. 国外医学·消化系疾病分册 2003; 4: 206-209
- 53 王丽娜, 刘成海. 中医药影响细胞因子及其信号转导的抗纤维化作用机制研究进展. 江苏中医药 2006; 4: 63-65
- 54 刘涛, 黄捷, 邓存良. 肝星状细胞与肝纤维化. 山西医药杂志 2005; 5: 355-357
- 55 李定国, 陈颖伟. 肝纤维化研究现状及展望. 上海第二医科大学学报 2005; 2: 101-102
- 56 潘勤, 谢渭芬, 张忠兵, 张新, 韩泽广. 细胞外信号调节激酶对肝纤维化逆转的影响及其机制. 上海第二医科大学学报 2005; 9: 988-991
- 57 姚希贤, 姚冬梅, 房红梅, 杨川杰, 张晓岚, 刘丽, 苏素文, 王川. 内皮素1对活化肝星状细胞增殖及钙离子影响的调控机制研究. 中华消化杂志 2004; 11: 659-662
- 58 蒋明德. 肝纤维化发生中的MAPK信号传导通路. 第四军医大学学报 2005; 8: 766-767
- 59 钟显飞, 蒋明德, 马洪德, 曾维政, 李小安. JNK信号通路对乙酰刺激的大鼠肝星状细胞增殖的影响. 第四军医大学学报 2005; 10: 930-933
- 60 吴晓玲, 曾维政, 王丕龙. 中药对TGF β Smad信号通路的干预作用. 第四军医大学学报 2005; 14: 1339-1341

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 •

欢迎订阅 2006 年《世界华人消化杂志》

本刊讯 《世界华人消化杂志》为中国科技核心期刊、2003年百种中国杰出学术期刊、《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊,《世界华人消化杂志》发表的英文摘要被美国《化学文摘(Chemical Abstracts)》,荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica)》,俄罗斯《文摘杂志(Abstracts Journals)》收录。

本刊主要报道食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌、病毒性肝炎、幽门螺杆菌、中医中药、中西医结合等胃肠病学和肝病学的最新进展及原创性等基础或临床研究的文章。

《世界华人消化杂志》2006年由北京报刊发行局发行,国际标准刊号 ISSN 1009-3079,国内统一刊号CN 14-1260/R,邮发代号82-262,出版日期每月8, 18, 28日,月价72.00,年价864元.欢迎广大消化科医务工作者及科研人员、各大图书馆订阅.联系地址: 100023,北京市2345信箱,世界胃肠病学杂志社.联系电话: 010-85381901-1020; 传真: 010-85381893; E-mail: wcjd@wjgnet.com; 网址: www.wjgnet.com.