

## 蛋白酶活化受体 (PAR<sub>S</sub>) 在肝纤维化中的调节作用

顾小红, 房殿春

### ■背景资料

我国是肝炎病毒感染高发地区, 由肝炎病毒感染等引起的肝纤维化和肝硬化等严重肝脏疾病, 给国家、社会和家庭带来了巨大负担, 研究肝纤维化和肝硬化等的发病机制和防治措施刻不容缓。

顾小红, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化科 重庆市 400042

房殿春, 中国人民解放军第三军医大学西南医院消化科 重庆市 400038

中国人民解放军第三军医大学中青年基金, No.200543

通讯作者: 顾小红, 400042, 重庆市, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化科, guxh68@eyou.com  
电话: 023-66690688

收稿日期: 2005-09-10 接受日期: 2005-09-30

### 摘要

肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)激活并转化为肌纤维母细胞并分泌细胞外基质(ECM)成分是肝纤维化发生、发展的核心环节, 肝损伤是引发肝纤维化的始动环节。蛋白酶激活受体(protease activated receptors, PAR<sub>S</sub>)属于G蛋白偶联受体家族成员, 他可通过介导细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2)信号转导通路, 引起细胞核反应, 激活多种细胞转录因子, 参与调节肝纤维化过程中HSC细胞增殖、分化和分泌大量细胞外基质, 促使肝纤维化的发生和发展的方法, 寻找通过抑制蛋白酶激活受体以期发现能阻断肝纤维化的形成和发展, 逆转已形成的肝纤维化, 将为肝纤维化的治疗提供新的理论基础。

**关键词:** 肝星状细胞; 肝纤维化; 蛋白活化受体

顾小红, 房殿春. 蛋白酶活化受体(PAR<sub>S</sub>)在肝纤维化中的调节作用. 世界华人消化杂志 2006;14(5):502-507

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/502.asp>

### 0 引言

肝纤维化为肝组织内的基质蓄积状态, 是肝硬化的病理组织学基础。各种病因(如病毒感染、中毒、缺血/淤血、寄生虫、铜铁异常沉积等)所致的慢性炎症和/或肝损伤后组织修复过程中的反应, 其主要特征表现为以胶原为主要成分的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)各种成分增多, 降解相对不足而过量沉积。活化的肝星状细胞(HSC)及再生的肝细胞、Kupffer细胞、窦内皮细胞、自然杀伤细胞(NK细胞)等在炎症、毒素等刺激下产生某些免疫介质和细胞因子, 以自分泌或旁分泌方式作用于靶细胞受体而发挥生物学效应, 构成肝纤维化的主要细胞学基础, 经由HSC活化而转化成肌纤维母细胞并产生大量的网状纤维而促成肝纤维化的形成。我国慢性肝病发病率高, 由此引起的肝纤维化和肝硬化等给患者、家庭和社会带来了巨大的负担。因此进一步探讨肝纤维化形成机制, 以期发现能阻断肝纤维化的形成和发展的方法, 逆转已形成的肝纤维化, 成为了当今肝病研究的迫切需要解决的难题。我们就蛋白酶激活受体(protease activated receptors, PAR<sub>S</sub>)通过对信号通路MAPK、ERK1/2的调节和干扰, 及对HSC增殖、收缩、活化及胶原合成和释放的调节作用作一综述, 探讨PAR<sub>S</sub>在肝纤维化形成中的作用, 为肝纤维化新治疗靶位的筛选提供研究基础。

泌或旁分泌方式作用于靶细胞受体而发挥生物学效应, 构成肝纤维化的主要细胞学基础, 经由HSC活化而转化成肌纤维母细胞并产生大量的网状纤维而促成肝纤维化的形成。我国慢性肝病发病率高, 由此引起的肝纤维化和肝硬化等给患者、家庭和社会带来了巨大的负担。因此进一步探讨肝纤维化形成机制, 以期发现能阻断肝纤维化的形成和发展的方法, 逆转已形成的肝纤维化, 成为了当今肝病研究的迫切需要解决的难题。我们就蛋白酶激活受体(protease activated receptors, PAR<sub>S</sub>)通过对信号通路MAPK、ERK1/2的调节和干扰, 及对HSC增殖、收缩、活化及胶原合成和释放的调节作用作一综述, 探讨PAR<sub>S</sub>在肝纤维化形成中的作用, 为肝纤维化新治疗靶位的筛选提供研究基础。

### 1 肝纤维化形成的基础

**1.1 胶原蛋白在肝纤维化中作用** 肝纤维化是细胞外基质成分的蓄积, 细胞外基质系由纤维性蛋白(胶原蛋白、弹性蛋白)、蛋白多糖等复合糖和纤维连接蛋白、板层素以及玻联蛋白等具连接功能糖蛋白所构成, 其中以胶原蛋白为基本结构, 含量最多<sup>[1]</sup>。肝组织中胶原蛋白主要是I、III、IV、V、VI型, 成纤维性胶原蛋白I、III型可达80%-95%, 肝硬化时尤为增加, 可增至正常的6倍。按结构和功能特点分为三类: 间质胶原(包括I、II、III型)、基膜胶原IV型和细胞外周胶原V型<sup>[2-6]</sup>。

胶原蛋白作为肝纤维化和结缔组织中的主要成分, 其细胞来源一直是肝纤维化研究的热点和重点。研究表明, 胶原蛋白可由多种细胞产生, 如HSC、肝细胞、内皮细胞等, 而HSC是ECM, 尤其是胶原蛋白的主要来源<sup>[4,7,8]</sup>。HSC在炎症刺激下, 转化为能表达α-平滑肌动蛋白的肌纤维母细胞, 合成许多ECM成分如胶原蛋白、蛋白多糖、纤维连接蛋白、层黏连蛋白、内动蛋白、腱蛋白和透明质酸<sup>[9,10]</sup>。细胞培养和免疫组化均证实HSC能产生I、III、IV胶原。Northern杂交实验分离的HSC中胶原有I、III、IV型

胶原mRNA存在<sup>[9, 11-13]</sup>.

正常肝结缔组织中, 胶原蛋白 I 型分布在门脉管道及肝静脉壁, III型在门静脉及肝窦, IV型在胆管及基底膜, V型在汇管区和窦周, VI型在汇管区的非纤维成分<sup>[14]</sup>. I、III型胶原是纤维间隔的重要成分, 均参与肝内网状支架的构成<sup>[12, 15-17]</sup>; IV型与层黏连蛋白一起构成细胞与肝细胞之间的功能性基底膜; VI型在正常肝细胞中含量甚少, 其组成微纤维细丝, 形成弹性网, 使血管、神经和胶原固定于环绕的结缔组织, 或使大的胶原纤维相互连接在邻近细胞表面的整合素受体上<sup>[18]</sup>.

正常情况下, HSC、肝细胞、内皮细胞等产生胶原的作用被阻滞的, 并且纤维母细胞也极少<sup>[19, 20-22]</sup>. 这是因为正常肝内存在细胞-细胞和细胞-间质的相互平衡机制, 即各种细胞产生的代谢物或激素样物质控制着细胞的生长, 当然一旦这种平衡被破坏, 尤其是HSC受刺激后, 则将触发胶原蛋白生成的级联, 形成肝纤维化的细胞基础<sup>[9, 23-25]</sup>.

**1.2 肝纤维化的细胞因子调控** 肝纤维化形成不仅以结缔组织增生为特征, 而且是由一些可溶性的介质如细胞因子调控介导的<sup>[26-27]</sup>. 细胞因子可以影响产生ECM的细胞数量, 特别是能使HSC激活并转化为肌成纤维母细胞. 以往研究发现参与肝纤维化重要的细胞因子有TGF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 及TNF等, 其中TGF- $\beta$ 是促肝硬化的关键性因子, 在整个肝硬化网络系统中起枢纽作用, 他可强力促进HSC、Kupffer细胞分泌大量ECM, 促进PDGF等促肝硬化因子分泌, 抑制肝细胞再生, 诱导肝细胞凋亡, 抑制基质金属蛋白酶(MMP)合成, 促进金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)合成, 使ECM降解减少<sup>[28]</sup>. TGF- $\beta$ 既能增强转录, 肝纤维化过程中TGF- $\beta$ 基因表达可增加10倍之多, 又能增加转录后mRNA的稳定性而促进胶原蛋白基因转录, 体外实验发现, TGF- $\beta$ 处理肝细胞24 h后, I型前胶原mRNA水平增加13倍, 此即通过转录后调节机制起作用. TGF- $\beta$ 与PDGF相协调则促进HSC增殖, 特别是在促进转化和细胞外基质形成上具有重要作用<sup>[29-32]</sup>. 转化的HSC既有旁分泌作用, 又有自分泌功能而释放TGF- $\beta$ , 进一步加强HSC合成和分泌胶原蛋白. 但除了TGF- $\beta$ 与PDGF在肝纤维化过程中发挥重要作用外, 尚有蛋白酶活化受体(PARs)等在肝纤维化中也起着重要调节作用<sup>[33-39]</sup>.

## 2 PARs对肝HSC的调节

**2.1 PARs的组成** 凝血酶(凝血因子II)是由肝脏合成, 主要以酶原形式存在于血液中的一类丝氨酸蛋白酶, 他与细胞膜上的特异性受体结合而发挥作用, 由于其能够激活血小板、促进凝血, 人们很早就试图通过抑制凝血酶而降低血栓性疾病的发生率, 但是单纯应用凝血酶抑制剂无疑会带来严重的全身反应, 因此凝血酶受体及其特异性抑制剂的开发就成为研究重点. 1991年, 第一个凝血酶受体的基因序列首次公布, 他是一个G蛋白偶联受体, 由于它具有极为特殊的激活方式, 称为蛋白酶激活受体1(protease activated receptor 1, PAR<sub>1</sub>)<sup>[40-42]</sup>. 通过分子克隆技术发现的PARs成员共有4个, 分别为PAR<sub>1</sub>, PAR<sub>2</sub>, PAR<sub>3</sub>和PAR<sub>4</sub>, 其中PAR<sub>1</sub>、PAR<sub>3</sub>和PAR<sub>4</sub>都是凝血酶受体, 而PAR<sub>2</sub>为胰酶受体. 编码人类以及小鼠PARs的基因结构相似, 均为双外显子, 第一个包括5'端非翻译序列、起始密码子和信号肽, 第二个编码成熟的受体蛋白, 中间为长度从0.25 kb至14 kb不等的一段内含子. PAR<sub>1</sub>, PAR<sub>2</sub>, PAR<sub>3</sub>基因都紧密定位于染色体的同一位置, 总长度不超过80 kb, 人类为5q13, 小鼠为13d2, PAR<sub>4</sub>基因则相距较远, 人类为19p12, 小鼠为8b3. 以人类PAR<sub>4</sub>蛋白结构为例, 该受体为一含有387个氨基酸残基的单链蛋白, 与PAR<sub>1</sub>, PAR<sub>2</sub>, PAR<sub>3</sub>的氨基酸同源性为33%, 氨基端外侧17个氨基酸残基为信号肽, 凝血酶结合后切割位置在精氨酸47和甘氨酸48之间<sup>[43-46]</sup>.

**2.2 PARs的激活、失活和功能** PARs为典型的跨膜7次的单链G蛋白偶联受体, 凝血酶或胰酶识别受体后与受体膜外的氨基末端相结合, 并切下部分氨基末端(约30-40个氨基酸残基), 从而暴露出另一新的末端, 该末端的6个氨基酸与受体膜外的第2个环进行分子内结合, 真正激活PAR及其偶联的G蛋白, 引起相应的细胞内信号传导过程<sup>[39, 47]</sup>. 如果用-9切割后的新末端序列相同的多肽片段直接刺激PAR, 就能够在保持受体结构完整的前提下激活受体<sup>[47-48]</sup>. 人工合成的对应于不同PAR的PAR激活肽(PAR-activated peptide, PAR-AP)已经被广泛应用于PAR的各项研究, 他们能够在体内外重复相应配体的所有作用. 已知4种人类PAR的PAR-AP序列如下: PAR<sub>1</sub>, NH<sub>2</sub>-SFLLRN; PAR<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>-SLIGKV; PAR<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>-TFR-GAP; PAR<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>. GYPGQV.

大部分细胞表面受体, 其失活和再致敏的过

### ■ 创新盘点

肝纤维化的发生是因为肝星状细胞的活化、增生和分泌胶原的结果, 而蛋白酶活化受体与细胞活化、增殖和分化等相关, 研究蛋白酶活化受体在肝纤维化中的作用, 对探讨肝纤维化的发生有一定意义.

### ■ 应用要点

学习肝纤维化的发生学, 以及蛋白酶活化受体与肝星状细胞活化、增殖和分化等的关系, 对进一步研究蛋白酶活化受体在肝纤维化中的作用、探讨肝纤维化的防治有一定意义。

程都是基本一致的。当被配体激活之后, 受体会引发相应的细胞内信号传导过程, 该过程迅速被受体磷酸化终止, 然后受体被内吞入胞, 去磷酸化, 与配体解离, 再重新循环至细胞表面等待下一次激活。这种机制既保证了单一刺激不会持续产生效应, 又使细胞在任何时候都有足够的完整受体以准备接受下一次刺激。PARs的特殊性在于, 配体结合后对其氨基末端的切割是不可逆的, 同时新的氨基末端的分子内结合也是不可逆的。当PARs激活后, 与其他受体相似, 也会被迅速磷酸化并内吞入胞。但是, 绝大部分激活后的PARs将被溶酶体消化降解, 而不是再循环利用<sup>[46,47]</sup>。

人体内几乎所有细胞都有不同类型PARs的存在与表达, 其生理功能非常广泛, 包括诱发凝血反应、促进细胞分裂与增殖、释放炎症介质或细胞因子调控局部炎症反应、收缩子宫、胃肠道和气道平滑肌、调节血管张力等。激活PAR能够刺激胞浆磷脂酶C、A和D, 激活蛋白激酶C、有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)和酪氨酸蛋白激酶, 暂时升高胞浆游离钙离子的浓度, 开放细胞膜离子通道, 并促进细胞生长<sup>[49-53, 68-69]</sup>。

体外研究发现G-蛋白偶联受体-蛋白酶活化受体(PAR<sub>s</sub>)在HSC增殖、活化为纤维母细胞表型和合成分泌胶原蛋白起重要作用, 由凝血酶介导的通过蛋白酶活化受体(PARs)的激活作用可引起胶原蛋白在肝脏的沉积, 导致或加重肝纤维化的形成。PARs通过裂解细胞外区域的NH-2末端序列, 暴露一氨基酸末端序列, 此氨基酸序列可作为系联配体, 在分子内与受体结合, 触发HSC增殖、活化的跨膜信号, 通过对PAR<sub>1</sub>缺陷性老鼠的研究, 发现PAR<sub>1</sub>是主要的凝血酶介导的前炎症和原纤维化效应受体<sup>[53-55]</sup>。

凝血酶受体-PAR<sub>1</sub>不仅参与了人肝脏的纤维化发生, 在实验性的肝损伤后肝纤维化形成中也起重要作用。免疫组化和原位杂交均证实PAR<sub>1</sub>主要表达在正常肝脏的肝窦状隙内皮下。其表达可上调急性和慢性肝损伤, 提示PAR<sub>1</sub>在肝组织的重构和结疤过程中起着重要作用。用抗PAR<sub>1</sub>处理肝HSC可抑制许多细胞内信使物质, 干扰由凝血酶所介导的其下游的信号传导<sup>[50,57]</sup>。凝血酶受体的活化可引起Shc磷酸化, Shc变成磷酸化的酪氨酸和含Grb2的复合体, 导致衔接子(Shc)易位到有Ras定位的质膜上。Ras可触发丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联。MAPK是一组分布于细胞质中具有丝氨酸(Ser)和酪氨酸(Tyr)

双重磷酸化能力的蛋白激酶, 是介导细胞外信号引起细胞核反应的重要信号系统, 激活MAPK信号转导通路的细胞外信号主要有促分裂信号和细胞应激信号两类, 前者主要包括生长因子、血管紧张素, 主要激活细胞外调节蛋白激酶(ERK-1、ERK-2)的活化, 将信号从细胞外传递到细胞核内, 使许多转录因子的某些氨基酸残基磷酸化而活化, 启动HSC的增殖和分化<sup>[53,58-60]</sup>。如果抗PAR<sub>1</sub>处理则可干扰通过MAPK、ERK-1和ERK-2通路引起的肝纤维化。

PAR<sub>2</sub>基因于1994年首先在小鼠中克隆出来, 1995年人PAR<sub>2</sub>基因克隆成功。6肽序列SHGRL-NH(小鼠)或SHGKV-NH(人)可激活PAR<sub>2</sub>。PAR<sub>2</sub>在气道舒张、结肠功能和皮肤代谢方面有其独特的作用特别是在消化系统中, 研究发现PAR<sub>2</sub>表达在多种动物的平滑肌内, 如大鼠的小肠、小鼠胃底和豚鼠的胃、结肠等, 其活化参与多种功能等<sup>[61-63]</sup>。作为胰蛋白酶的受体, PAR<sub>2</sub>存在于人肥大细胞上, 而且PAR<sub>2</sub>激动剂已经被发现能够激活大白鼠腹腔肥大细胞, 所以也有可能具有激活人肥大细胞的能力<sup>[51-52,64]</sup>。研究发现肥大细胞类胰蛋白酶可以激活肥大细胞PAR<sub>2</sub>, 使肥大细胞呈现出自身放大的脱颗粒机制, 即肥大细胞具有通过类胰蛋白酶对激活的信号进行自我放大的能力的假说。

PAR<sub>2</sub>激动剂不仅能够激活肥大细胞, 而且还能刺激皮肤角质细胞分泌IL-8。近来的研究还表明, PAR<sub>2</sub>缺陷鼠与野生型对照鼠相比, 前者的外科创伤后炎症发生较迟, 说明PAR<sub>2</sub>参与创伤性炎症的发生过程。PAR<sub>2</sub>激动剂的上述功能以及PAR<sub>2</sub>所具有的介导胰蛋白酶引起嗜酸性粒细胞激活的作用, 表明PAR<sub>2</sub>还参与变态反应性炎症的发生过程<sup>[65-66]</sup>。

PAR<sub>2</sub>是胰蛋白酶和肥大细胞胰酶的受体, 体外研究也发现肝纤维化动物模型中HSC表达PAR<sub>2</sub>和PAR<sub>2</sub> mRNA增加, PAR<sub>2</sub>可刺激肝HSC的增殖、活化和分泌胶原蛋白, 从而触发和加重肝纤维化的形成<sup>[67]</sup>。PAR<sub>1</sub>拮抗作用可减少鼠肝硬化模型中PAR<sub>2</sub>的表达, 提示了在肝纤维化形成中不仅PAR可相互调整, 而且用抗PAR<sub>1</sub>抑制肝HSC活化可调整PARs的表达。但是至今在肝纤维化模型中仍未发现有效的选择性的PAR<sub>2</sub>抑制剂。拮抗PAR<sub>1</sub>能减少单核细胞趋化蛋白(MCP)的产生, 此可限制肝脏微环境炎症改变。肝HSC可被炎症介质激活, 抑制MCP和其他细胞因子激活可中断在肝HSC活化中的自动放大

循环作用。

肝硬变是由纤维化发展而致, 在慢性肝病中, HSC必须呈活化的表型, 包括增殖、收缩, 及伴随趋化作用和细胞因子的合成和释放胶原的能力<sup>[70-71]</sup>。因此设想HSC激活是通过微环境的转化而完成, 此过程又是通过PDGF和TGF- $\beta$ 、肝细胞和先前活化的HSC产生的胶原纤维所释放的活性氧中间产物所促成的。甚至肝硬化病人凝血酶、胰蛋白酶和肥大细胞胰酶表达的增加和HSC对凝血酶、胰蛋白酶和肥大细胞胰酶的暴露触发许多效应器, 效应器(HSC)能增殖、收缩和合成胶原。但至今在体内PARs调整肝HSC活性和胶原沉积的相关作用尚不清楚。

探讨PAR<sub>s</sub>对肝纤维化信号通路MAPK、ERK-1和ERK-2的调节和干扰作用, 可以对肝纤维化形成过程中PAR<sub>s</sub>对肝HSC的作用和胶原合成、分泌各环节有一深入的认识, 为开发PAR拮抗剂, 使其有望成为慢性肝病中预防肝纤维化的新的治疗策略提供理论基础。

### 3 参考文献

- Guyot C, Lepreux S, Combe C, Doudnikoff E, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Desmouliere A. Hepatic fibrosis and cirrhosis: the (myo)fibroblastic cell subpopulations involved. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 135-151
- Tsukamoto H. Adipogenic phenotype of hepatic stellate cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 1325-1335
- Friedman SL. Mechanisms of disease: Mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004; 1: 98-105
- Tsukada S, Parsons CJ, Rippe RA. Mechanisms of liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 33-60
- Schuppan D. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagens and glycoproteins. *Semin Liver Dis* 1990; 10: 1-10
- Friedman SL. Liver fibrosis-from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38: S38-S53
- Tangkijvanich P, Yee HF Jr. Cirrhosis-can we reverse hepatic fibrosis? *Eur J Surg Suppl* 2002; 100-112
- Blanc JF, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Desmouliere A. Investigation of liver fibrosis in clinical practice. *Hepatol Res* 2005;
- 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
- Park EJ, Zhao YZ, Lian L, Kim YC, Sohn DH. Skull-capflavone I from *Scutellaria baicalensis* induces apoptosis in activated rat hepatic stellate cells. *Planta Med* 2005; 71: 885-887
- Weng HL, Wang BE, Jia JD, Wu WF, Xian JZ, Mertens PR, Cai WM, Dooley S. Effect of interferon-gamma on hepatic fibrosis in chronic hepatitis B virus infection: a randomized controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 819-828
- Traister A, Breitman I, Bar-Lev E, Zvibel I, Harel A, Halpern Z, Oren R. Nicotinamide induces apoptosis and reduces collagen I and pro-inflammatory cytokines expression in rat hepatic stellate cells. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1226-1234
- Schuppan D. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagens and glycoproteins. *Semin Liver Dis* 1990; 10: 1-10
- Fonseca Yde O, Lima CB, Santos ET, Andrade ZA. On the presence of hepatic stellate cells in portal spaces. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100: 289-291
- Sugimoto R, Enjoji M, Kohjima M, Tsuruta S, Fukushima M, Iwao M, Sonta T, Kotoh K, Inoguchi T, Nakamuta M. High glucose stimulates hepatic stellate cells to proliferate and to produce collagen through free radical production and activation of mitogen-activated protein kinase. *Liver Int* 2005; 25: 1018-1026
- Ramadori G, Saile B. Portal tract fibrogenesis in the liver. *Lab Invest* 2004; 84: 153-159
- Masuda H, Fukumoto M, Hirayoshi K, Nagata K. Coexpression of the collagen-binding stress protein HSP47 gene and the alpha 1(I) and alpha 1(III) collagen genes in carbon tetrachloride-induced rat liver fibrosis. *J Clin Invest* 1994; 94: 2481-2488
- Kawada N. Analysis of proteins dominantly expressed in hepatic stellate cells of activated phenotype. *Methods Mol Med* 2005; 117: 371-379
- Kinnman N, Housset C. Peribiliary myofibroblasts in biliary type liver fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d496-d503
- Gressner AM. Transdifferentiation of hepatic stellate cells (Ito cells) to myofibroblasts: a key event in hepatic fibrogenesis. *Kidney Int Suppl* 1996; 54: S39-S45
- Rockey DC. Hepatic blood flow regulation by stellate cells in normal and injured liver. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 337-349
- Eng FJ, Friedman SL. Fibrogenesis I. New insights into hepatic stellate cell activation: the simple becomes complex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G7-G11
- 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
- Constantinou C, Henderson N, Iredale JP. Modeling liver fibrosis in rodents. *Methods Mol Med* 2005; 117: 237-250
- Saile B, Matthes N, Neubauer K, Eisenbach C, El-Armouche H, Dudas J, Ramadori G. Rat liver myofibroblasts and hepatic stellate cells differ in CD95-mediated apoptosis and response to TNF-alpha. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G435-G444
- Peng X, Wang B, Wang T, Zhao Q. Expression of basic fibroblast growth factor in rat liver fibrosis and hepatic stellate cells. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2005; 25: 166-169, 222
- Akpolat N, Yahsi S, Godekmerdan A, Yalniz M, Demirbag K. The value of alpha-SMA in the evaluation of hepatic fibrosis severity in hepatitis B infection and cirrhosis development: a histopathological and immunohistochemical study. *Histopathology* 2005; 47: 276-280
- Bataller R, Sancho-Bru P, Gines P, Brenner DA. Liver fibrogenesis: a new role for the renin-angiotensin system. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7: 1346-1355
- Song YH, Zhou XM, Xue XN, Liu NZ, Tian de A,

### 同行评价

本文对蛋白酶活化受体在肝纤维化中的作用进行了综述, 参考了国内外相关的研究成果, 综述既有深度又兼备一定广度, 基本涵盖了相关研究工作的最新进展。

- Kong XJ, Wu XL, Lin JS, Jin YX. Effect of ribozyme against transforming growth factor $\beta$ 1 on biological character of activated HSCs. *IUBMB Life* 2005; 57: 31-39
- 30 Svegliati-Baroni G, Inagaki Y, Rincon-Sanchez AR, Else C, Saccomanno S, Benedetti A, Ramirez F, Rojkind M. Early response of  $\alpha$ 2(I) collagen to acetaldehyde in human hepatic stellate cells is TGF- $\beta$  independent. *Hepatology* 2005; 42: 343-352
- 31 Inagaki Y, Kushida M, Higashi K, Itoh J, Higashiyama R, Hong YY, Kawada N, Namikawa K, Kiyama H, Bou-Gharios G, Watanabe T, Okazaki I, Ikeda K. Cell type-specific intervention of transforming growth factor  $\beta$ /Smad signaling suppresses collagen gene expression and hepatic fibrosis in mice. *Gastroenterology* 2005; 129: 259-268
- 32 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
- 33 Greupink R, Bakker HI, Reker-Smit C, van Loenen-Weemaes AM, Kok RJ, Meijer DK, Beljaars L, Poelstra K. Studies on the targeted delivery of the antifibrogenic compound mycophenolic acid to the hepatic stellate cell. *J Hepatol* 2005; 43: 884-892
- 34 Chang XM, Chang Y, Jia A. Effects of interferon- $\alpha$  on expression of hepatic stellate cell and transforming growth factor- $\beta$ 1 and  $\alpha$ -smooth muscle actin in rats with hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2634-2636
- 35 Kinnman N, Francoz C, Barbu V, Wendum D, Rey C, Hultcrantz R, Poupon R, Housset C. The myofibroblastic conversion of peribiliary fibrogenic cells distinct from hepatic stellate cells is stimulated by platelet-derived growth factor during liver fibrogenesis. *Lab Invest* 2003; 83: 163-173
- 36 Marra F, Choudhury GG, Pinzani M, Abboud HE. Regulation of platelet-derived growth factor secretion and gene expression in human liver fat-storing cells. *Gastroenterology* 1994; 107: 1110-1117
- 37 Pinzani M, Gentilini A, Caligiuri A, De Franco R, Pellegrini G, Milani S, Marra F, Gentilini P. Transforming growth factor- $\beta$  1 regulates platelet-derived growth factor receptor  $\beta$  subunit in human liver fat-storing cells. *Hepatology* 1995; 21: 232-239
- 38 Gaca MD, Zhou X, Benyon RC. Regulation of hepatic stellate cell proliferation and collagen synthesis by proteinase-activated receptors. *J Hepatol* 2002; 36: 362-369
- 39 Neaud V, Duplantier JG, Mazzocco C, Kisiel W, Rosenbaum J. Thrombin up-regulates tissue factor pathway inhibitor-2 synthesis through a cyclooxygenase-2-dependent, epidermal growth factor receptor-independent mechanism. *J Biol Chem* 2004; 279: 5200-5206
- 40 Fiorucci S, Antonelli E, Distrutti E, Severino B, Fiorentina R, Baldoni M, Caliendo G, Santagada V, Morelli A, Cirino G. PAR1 antagonism protects against experimental liver fibrosis. Role of proteinase receptors in stellate cell activation. *Hepatology* 2004; 39: 365-375
- 41 Flynn AN, Buret AG. Proteinase-activated receptor 1 (PAR-1) and cell apoptosis. *Apoptosis* 2004; 9: 729-737
- 42 James C, Collison DJ, Duncan G. Characterization and functional activity of thrombin receptors in the human lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 925-932
- 43 Kaufmann R, Schulze B, Krause G, Mayr LM, Settmacher U, Henklein P. Proteinase-activated receptors (PARs)-the PAR3 Neo-N-terminal peptide TFRGAP interacts with PAR1. *Regul Pept* 2005; 125: 61-66
- 44 Suo Z, Wu M, Citron BA, Gao C, Festoff BW. Persistent protease-activated receptor 4 signaling mediates thrombin-induced microglial activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 31177-31183
- 45 Bretschneider E, Kaufmann R, Braun M, Nowak G, Glusa E, Schror K. Evidence for functionally active protease-activated receptor-4 (PAR-4) in human vascular smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1441-1446
- 46 Bretschneider E, Spanbroek R, Lotzer K, Habenicht AJ, Schror K. Evidence for functionally active protease-activated receptor-3 (PAR-3) in human vascular smooth muscle cells. *Thromb Haemost* 2003; 90: 704-709
- 47 Darmoul D, Gratio V, Devaud H, Peiretti F, Laburthe M. Activation of proteinase-activated receptor 1 promotes human colon cancer cell proliferation through epidermal growth factor receptor transactivation. *Mol Cancer Res* 2004; 2: 514-522
- 48 Suzuki T, Moraes TJ, Vachon E, Ginzberg HH, Huang TT, Matthay MA, Hollenberg MD, Marshall J, McCulloch CA, Abreu MT, Chow CW, Downey GP. Proteinase-activated receptor-1 mediates elastase-induced apoptosis of human lung epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 33: 231-247
- 49 Riewald M, Petrovan RJ, Donner A, Mueller BM, Ruf W. Activation of endothelial cell protease activated receptor 1 by the protein C pathway. *Science* 2002; 296: 1880-1882
- 50 Marinissen MJ, Servitja JM, Offermanns S, Simon MI, Gutkind JS. Thrombin protease-activated receptor-1 signals through Gq- and G13-initiated MAPK cascades regulating c-Jun expression to induce cell transformation. *J Biol Chem* 2003; 278: 46814-46825
- 51 Weidinger S, Mayerhofer A, Kunz L, Albrecht M, Sbornik M, Wunn E, Hollweck R, Ring J, Kohn FM. Trypsin inhibits motility of human spermatozoa mainly by activation of the mitogen-activated protein kinase pathway. *Hum Reprod* 2005; 20: 456-461
- 52 Jacob C, Yang PC, Darmoul D, Amadesi S, Saito T, Cottrell GS, Coelho AM, Singh P, Grady EF, Perdue M, Bunnett NW. Mast cell tryptase controls paracellular permeability of the intestine. Role of protease-activated receptor 2 and  $\beta$ -arrestins. *J Biol Chem* 2005; 280: 31936-31948
- 53 Jikuhara A, Yoshii M, Iwagaki H, Mori S, Nishibori M, Tanaka N. MAP kinase-mediated proliferation of DLD-1 carcinoma by the stimulation of protease-activated receptor 2. *Life Sci* 2003; 73: 2817-2829
- 54 Chalmers CJ, Balmain K, Hadfield K, Ley R, Cook SJ. Thrombin inhibits Bim (Bcl-2-interacting mediator of cell death) expression and prevents serum-withdrawal-induced apoptosis via protease-activated receptor 1. *Biochem J* 2003; 375: 99-109
- 55 Marra F, DeFranco R, Grappone C, Milani S, Pinzani M, Pellegrini G, Laffi G, Gentilini P. Expression of the thrombin receptor in human liver: up-regulation during acute and chronic injury. *Hepatology* 1998; 27: 462-471
- 56 Chu AJ. Tissue factor mediates inflammation. *Arch*

- Biochem Biophys* 2005; 440: 123-132
- 57 Bogatkevich GS, Gustilo E, Oates JC, Feghali-Bostwick C, Harley RA, Silver RM, Ludwicka-Bradley A. Distinct PKC isoforms mediate cell survival and DNA synthesis in thrombin-induced myofibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L190-L201
- 58 Darmoul D, Gratio V, Devaud H, Laburthe M. Protease-activated receptor 2 in colon cancer: trypsin-induced MAPK phosphorylation and cell proliferation are mediated by epidermal growth factor receptor transactivation. *J Biol Chem* 2004; 279: 20927-20934
- 60 Wang H, Uhl JJ, Stricker R, Reiser G. Thrombin (PAR-1)-induced proliferation in astrocytes via MAPK involves multiple signaling pathways. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 283: C1351-C1364
- 61 Masamune A, Kikuta K, Satoh M, Suzuki N, Shimosegawa T. Protease-activated receptor-2-mediated proliferation and collagen production of rat pancreatic stellate cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 651-658
- 62 Kawabata A, Kubo S, Ishiki T, Kawao N, Sekiguchi F, Kuroda R, Hollenberg MD, Kanke T, Saito N. Proteinase-activated receptor-2-mediated relaxation in mouse tracheal and bronchial smooth muscle: signal transduction mechanisms and distinct agonist sensitivity. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311: 402-410
- 63 Uchiba M, Okajima K, Oike Y, Ito Y, Fukudome K, Isobe H, Suda T. Activated protein C induces endothelial cell proliferation by mitogen-activated protein kinase activation *in vitro* and angiogenesis *in vivo*. *Circ Res* 2004; 95: 34-41
- 64 Fiorucci S, Distrutti E, Federici B, Palazzetti B, Baldoni M, Morelli A, Cirino G. PAR-2 modulates peptinogen secretion from gastric-isolated chief cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G611-G620
- 65 Seatter MJ, Drummond R, Kanke T, Macfarlane SR, Hollenberg MD, Plevin R. The role of the C-terminal tail in protease-activated receptor-2-mediated Ca<sup>2+</sup> signalling, proline-rich tyrosine kinase-2 activation, and mitogen-activated protein kinase activity. *Cell Signal* 2004; 16: 21-29
- 66 Temkin V, Kantor B, Weg V, Hartman ML, Levi-Schaffer F. Trypsin activates the mitogen-activated protein kinase/activator protein-1 pathway in human peripheral blood eosinophils, causing cytokine production and release. *J Immunol* 2002; 169: 2662-2669
- 67 Sharma A, Tao X, Gopal A, Ligon B, Andrade-Gordon P, Steer ML, Perides G. Protection against acute pancreatitis by activation of protease-activated receptor-2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G388-G395
- 68 Riewald M, Petrovan RJ, Donner A, Ruf W. Activated protein C signals through the thrombin receptor PAR1 in endothelial cells. *J Endotoxin Res* 2003; 9: 317-321
- 69 Fyfe M, Bergstrom M, Aspengren S, Peterson A. PAR-2 activation in intestinal epithelial cells potentiates interleukin-1 $\beta$ -induced chemokine secretion via MAP kinase signaling pathways. *Cytokine* 2005; 31: 358-367
- 70 施贵静, 赵金满. 肝星形细胞的生物学特性和肝纤维化. *世界华人消化杂志* 2004; 12 :1179-1183
- 71 饶慧瑛, 魏来. 肝星状细胞的生物学特性及活化调控机制. *世界华人消化杂志* 2005; 13 :671-674
- 72 张锦生. 肝星状细胞激活的内在机制. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 831-834

电编 李琪 编辑 管鑫妍

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

• 消息 •

## 中华消化学会全国第二届炎症性肠病学术会议

**本刊讯** 中华消化学会全国第二届炎症性肠病学术会议将于2006-06-18/20在广州举行, 现将征文通知公布如下:

1 稿件要求及截稿日期: 结构式摘要800字(附软盘), 2006-06-30截稿。

2 联系方式: 广州市中山大学一院消化科高翔收(邮编: 510080). (世界胃肠病学杂志社 2006-02-18)