

肝星状细胞及相关细胞因子在肝纤维化形成中的作用

杨悦杰, 黄芬

杨悦杰, 黄芬, 中国医科大学附属盛京医院感染科 辽宁省沈阳市 110004
通讯作者: 杨悦杰, 110004, 辽宁省沈阳市, 沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院感染科.
jany4086@sina.com
电话: 024-83956981
收稿日期: 2007-04-20 修回日期: 2007-09-11

Role of hepatic stellate cells and correlated cytokines in the formation of hepatic fibrosis

Yue-Jie Yang, Fen Huang

Yue-Jie Yang, Fen Huang, Department of Infectious Diseases, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Yue-Jie Yang, Department of Infectious Diseases, Shengjing Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. jany4086@sina.com

Received: 2007-04-20 Revised: 2007-09-11

摘要

肝纤维化(hepatic fibrosis)是指肝脏内弥漫性细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积的病理过程。肝星状细胞(hepatitis stellate cells, HSC)被认为是ECM的主要来源细胞, 在肝纤维化发生发展中起着关键作用。另外, 各种病因引起肝细胞损伤时, Kupffers细胞(KF), 肝窦内皮细胞等分泌一系列细胞因子, 通过旁分泌和自分泌方式作用于邻近的HSC, 影响其增殖, 趋化和ECM代谢。因此, HSC及细胞因子与肝纤维化的发生发展关系极为密切, 阐明其关系, 有助于以HSC为靶点的肝纤维化方面的研究, 现就其关系分别综述如下。

背景资料

慢性肝脏疾病是一类严重危害人们健康的主要疾病, 其中肝纤维化(HF)是这个过程的中间及关键环节。肝星状细胞(HSC)是启动整个事件的开端, 在肝纤维化过程中扮演着重要的角色。另外, 各种细胞因子与HSC相互作用, 在HF过程中也发挥着重要作用。

关键词: 肝星状细胞; 细胞因子; 肝纤维化

杨悦杰, 黄芬. 肝星状细胞及相关细胞因子在肝纤维化形成中的作用. 世界华人消化杂志 2007;15(27):2885-2890

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2885.asp>

Abstract

Hepatic fibrosis is a pathological process with excessive deposition of extracellular matrix (ECM) throughout the liver. Hepatic stellate cells (HSCs) are thought to be a major source of ECM and play a critical role in the process of hepatic fibrosis. In addition, when various pathogenic changes lead to hepatocyte damage, Kupffer's cells and liver sinus endothelial cells, among others, excrete a series of cytokines. These affect adjacent HSCs in a paracrine and autocrine manner, which influences the proliferation and invasion of HSCs and the metabolism of ECM. Therefore, there is a very close relationship between HSCs, cytokines and the course of hepatic fibrosis. Elucidating this relationship will benefit research on the role of HSCs in hepatic fibrosis.

Key Words: Hepatic stellate cell; Cytokine; Hepatic fibrosis

Yang YJ, Huang F. Role of hepatic stellate cells and correlated cytokines in the formation of hepatic fibrosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2007; 15(27): 2885-2890

0 引言

肝纤维化的形成机制是一个有众多因素参与复杂的病理过程, 包括外界刺激后, 引起细胞因子的释放, 细胞因子-细胞-细胞外基质相互作用, 最终使大量纤维组织沉积于肝脏。肝纤维化实质是慢性肝病损伤修复反应, 肝星状细胞(hepatitis stellate cells, HSC)在肝纤维化过程中起核心作用。在进展期肝纤维化中, 活化的HSC在肝损伤部位移行、增殖, 表达各种细胞外信号转导通路蛋白, 产生大量以胶原为主的细胞外基质(ECM)成分和细胞因子, 是肝纤维化形成的中心环节。另外, 在HSC的激活、致纤维化以及与其他细胞的相互作用的过程中, 细胞因子扮演着重要角色。HSC活化后可以合成、分泌大量的细胞因子如: TGF-β、PDGF、IGF-1、EGF、FGF等。下面分别阐述HSC和细胞因子在肝纤维化形成中的作用。

1 肝星状细胞与肝纤维化

1.1 HSC的基本特征和功能 HSC又称Ito细胞,

研发前沿
肝纤维化的形成机制和HSC功能调控及其复杂,但不同水平的研究都说明了HSC在肝纤维化中的关键作用,HSC的激活增殖迁移转化和凋亡的复杂网络调控途径以及潜在的生物学功能是今后研究的重点和方向。

贮脂细胞,位于Disse间隙,正常状态下,HSC主要贮存和代谢维生素A脂滴,肝受损时,HSC在多种因素下被激活,转化为肌成纤维细胞(myofibroblast,MFB)表达多种细胞因子和受体,进一步增殖,合成并分泌大量ECM,并表达 α -平滑肌肌动蛋白(alpha smooth muscle actin, α -SMA),具有收缩功能^[1]。Gressner *et al*^[2]根据已有的研究结果,提出了HSC激活的“三级级联反应模式”(1)炎症前期阶段,肝细胞受损通过释放丝裂原及旁分泌等多种环节促使HSC活化增殖。(2)炎症阶段,坏死的肝细胞,炎症细胞被吸引到局部,活化的Kupffer细胞,单核细胞以及血小板释放多种细胞因子促使HSC转化成MFB,这些细胞因子包括:转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β),血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)及表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等。(3)炎症后期阶段,MFB增生合成TGF- β 和PDGF等,通过自分泌和旁分泌促进本身增殖,继续产生各种ECM成分,此时,即使致病因子去除,MFB的自分泌和旁分泌仍可继续进行,肝纤维化仍可持续发展。

1.2 HSC与ECM的合成 目前认为,HSC是产生ECM最重要的细胞,各种原因肝损伤时,引起肝ECM合成增加,降解减少,进而造成肝内ECM不断积聚,最后导致肝纤维化甚至肝硬化。ECM主要成分包括胶原、糖蛋白、蛋白聚糖和糖胺多糖。ECM本身并非单纯作为一种组织结构存在,他具有广泛的生理功能。肝细胞的正常功能和HSC保持静止状态均有赖于Disse间隙的正常间质成分。肝纤维化时大量细胞外基质在Disse间隙沉积以胶原为主,尤以I型胶原为主,这些间质成分的改变不但激活HSC,也影响肝细胞的功能^[3]。(1)胶原,HSC能产生I、III和IV型胶原,各种胶原类型在正常肝脏和纤维化肝脏中所占比例,目前尚无统一认识,肝纤维化早期,IV型胶原增多,发展至肝硬化时,I、III型胶原明显增加,以I型胶原为主。(2)糖蛋白,糖蛋白包括纤连蛋白(fibronectin, FN)、层连蛋白(laminin, LN)等,肝纤维化时,上述成分增加,FN有两种异质体EIIIA和EIIIB,肝脏损伤早期,即可出现两者表达,蛋白质水平也如此,损伤后的肝窦内皮细胞所沉积的FN加速正常HSC向MFB的转化,LN沉积是肝窦毛细血管化的改变之一,血清中LN抗原水平与肝纤维化程度之间有密切关系。(3)

蛋白聚糖和糖胺多糖,主要包括透明质酸,硫酸软骨素,硫酸角质素等。肝纤维化时,上述成分不同程度增加,糖胺多糖主要来源于HSC。近年来,核心蛋白聚糖的研究受到广泛关注,他有调节细胞黏附、迁移、增殖和胶原纤维形成的作用,对防止组织和器官纤维化有重要意义。

1.3 HSC与ECM的降解 参与ECM降解的胶原酶主要是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs),激活的HSC在细胞因子的作用下,可直接或间接调控MMPs,使MMPs活性受抑制,ECM降解减少,在肝内沉积增加。Montfort *et al*^[4]分别用鼠和猪血清诱导大鼠肝硬化,结果提示正常的胶原酶/胶原比例失调,胶原降解活性相对于实际胶原含量而言明显降低。上述研究表明:肝纤维化的形成是由于细胞外基质的合成超过降解的综合作用所致。纤维化的发展还与金属蛋白酶组织抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)增加密切相关^[4],TIMPs是MMPs的专一抑制剂,可与活性的MMPs不可逆结合,抑制其对ECM的降解活性,导致肝纤维化的发展。对体外培养的HSC进行检测证实,HSC激活、转化和表现MFB表型后,表达TIMP-1 RNA迅速增加,超过了HSC间质性胶原酶表达的水平,肝内ECM降解进行性减少,过剩的间质性胶原酶逐渐积累,从而造成肝纤维化。

1.4 HSC的凋亡 HSC凋亡是激活的HSC减少的主要途径,许多体内外调节因子或因素对这一过程进行着精密调节,主要有FasL介导的途径,神经生长因子途径,黏附分子途径,线粒体途径及活性氧途径^[5]等。在酒精性肝病中肝细胞凋亡与HSC凋亡之间还存在着相互影响,相互促进的作用。DeBlessier *et al*^[6]研究发现,激活的HSC可通过表达激活素A(actinin A)从而诱导邻近肝实质细胞凋亡。HSC凋亡的机制有待进一步研究。

2 细胞因子与肝纤维化

与肝纤维化发生有关的细胞因子简称肝纤维化相关性细胞因子,根据细胞因子对HSC增殖、分化和ECM合成的影响,可将肝纤维化相关性细胞因子分为刺激因子和抑制因子两大类。刺激因子又分为(1)直接刺激因子,包括TGF- β 、PDGF、IGF-1、EGF、FGF等,其中TGF- β 在肝

纤维化形成中的作用最重要。这些细胞因子主要通过增加HSC的ECM基因表达和翻译或刺激HSC增殖、分化起作用；(2)间接刺激因子，包括TNF- α 、IL-4、IL-6、IL-8、PAF等，通过促进炎症反应或作为巨噬细胞、HSC增殖和活化的刺激物，间接促进肝纤维化形成。抑制因子主要通过抑制HSC增殖和ECM合成而起作用，如IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 及IL-10等，其中 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)的作用最为突出。现就国内外研究较多的细胞因子简要介绍如下。

2.1 转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β) TGF- β 是目前已知的重要致肝纤维化的细胞因子之一^[7]。他既可促进细胞外基质的合成，又可抑制其降解，在HSC激活过程中亦起重要作用^[8]。动物活体实验表明，敲除了Smad3(TGF- β 受体的下游转录因子)的大鼠没有发展为肝纤维化^[9]。另外，阻断TGF- β 1的活性能有效地抑制各种器官对损伤所产生的纤维化反应。同样，在转基因动物中，TGF- β 1的表达可以增强器官的纤维化反应^[10-12]。因此，阻断TGF- β 1活性的试剂，如可溶性TGF- β 1受体等被认为可能是抗肝纤维化治疗的潜在方法^[13]。TGF- β 不仅可以促进ECM的合成，还可以协调与纤维化相关的各种关键性蛋白的表达。这包括下调间质胶原酶和其他基质金属蛋白酶，上调抗蛋白酶^[14]。

2.2 血小板源生长因子 PDGF是目前已知的HSC最强的促分裂素，以激活HSC并促进其增殖、转化为主，也可促进其产生胶原^[15]。他的主要作用是使处于静止期的G0细胞通过转化进入G1期及S1期，继而进行DNA复制。研究证实，静止的HSC无PDGF受体表达，只有活化的HSC才表达PDGF受体。除促使HSC增殖外，也促使HSC向损害部位迁移，诱导ECM合成与分泌TGF- β 等细胞因子。PDGF是sis原癌基因表达产物，由A、B两条肽链组成，形成3种亚型，其中PDGF-BB对促进肝纤维化形成的作用尤为突出^[16]。抑制PDGF的产生或对其作用进行拮抗是抗肝纤维化的重要途径。对HSC体内、外研究证实选择性的以PDGF受体作为靶标，拮抗其作用被认为是延缓肝纤维化进展方面很有价值的策略^[17-19]。Borkham-Kamphorst *et al*^[20-21]的研究发现，可溶性PDGF受体可以降低I型胶原信使核糖核酸(RNA)的表达，抑制PDGF-BB产生的自分泌，有效抑制HSC的活化。因而认为，采用抗PDGF治

疗可能干预肝纤维化的过程。

2.3 表皮生长因子 EGF是一种强烈的促多种细胞增殖的有丝分裂原，当其与受体结合后，可诱导受体蛋白聚合形成二聚体，发挥一系列的生物学作用。肝硬化时，EGF表达上调是一主要特征，而且上调的EGF主要分布于再生的肝小叶和胆管上皮细胞，说明硬化肝脏中肝小叶的再生可能是一个自分泌过程。EGF除了刺激肝细胞和胆管上皮细胞增殖外，也具有促进HSC分裂增殖的能力。

2.4 肝细胞生长因子(HGF) HGF由非实质细胞如HSC，窦状内皮细胞产生，他作为肝细胞的有丝分裂蛋白和c-Met原癌基因产物的配体，在刺激肝细胞增殖上起重要作用。在mRNA水平上，HGF可下调前胶原TGF- β 1，并能抑制TGF- β 1表达，促进肝细胞再生，抑制肝细胞凋亡^[22]。HGF不但能增加沉积胶原的转移，加速肝脏功能的正常化，还可促进转录调节因子ets的表达，通过其上调胶原酶I，尿激酶原基因的表达并增强其活性，从而促进ECM的降解。已有的研究表明，应用HGF转基因治疗肝硬变具有良好的应用前景，他通过抑制TGF- β 表达，减少前胶原产生，降解已形成的胶原纤维及抑制肝细胞凋亡，刺激肝细胞再生，从而提高生存率^[23]。

2.5 结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF) CTGF是一种36-38 kDa的新型细胞因子，正常肝组织中仅在门管区梭状细胞中检测到少量CTGF mRNA^[24]。有研究发现，与正常肝组织比较，硬化的肝组织内CTGF mRNA与TGF- β mRNA表达分别增加6.5倍和7.8倍，二者上升水平与病理上肝硬化进展程度呈平行关系。CTGF是TGF- β 的下游效应介质，可以介导TGF- β 的促细胞外基质效应。实验研究提示，CTGF能诱导成纤维细胞增生和分泌细胞外基质，参与调节细胞增生、分化、胚胎发育以及伤口愈合。目前认为，HSC是CTGF的重要来源^[25]，原位杂交结果显示，CTGF mRNA在肝纤维间隔和窦状的HSC内均有高度表达，且明显受控于HSC。在体外研究中，采用DNA印迹法发现，CTGF mRNA的表达在培养大鼠的HSC活化过程中逐渐升高；蛋白质印迹法也可以证实，经培养并已活化的HSC比刚分离的HSC分泌更多的CTGF。

2.6 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor ,

创新盘点
以往有单独报道
肝星状细胞或细
胞因子与肝纤维
化形成的关系，本
文进一步从两者
相互作用关系的
角度阐述肝纤维
化的形成机制。

应用要点
肝星状细胞、相关细胞因子与肝纤维化的关系极为密切,阐明其关系,有助于开发以HSC为靶点的抗纤维化措施。

TNF- α) TNF- α 主要由单核巨噬细胞、HSC、Kupffer 细胞等产生,具有促炎症活动及细胞毒性作用。TNF- α 是一个重要的细胞因子,在各种原因引起的肝脏损伤、HSC活化以及肝细胞再生过程中均发挥重要作用^[26-27]。TNF- α 与其他细胞因子如TGF- β 、PDGF、IL-1等形成调节网络,对肝纤维化的启动及调控起重要作用^[28]。TNF- α 可促进肝内纤维母细胞增殖,并促使其向肌纤维母细胞的转化,对纤维母细胞的胶原合成有促进作用^[29]。TNF- α ^[30]是一种有免疫活性的细胞因子,他不仅与IL-6、IL-1形成重要的炎症介质,而且还能刺激HSC细胞的增殖,促使HSC产生ECM。据报道TNF α 能促使活化的HSC自分泌多种细胞因子如: IL-6、IL-1、EGF、ET1、TGF等,后者活化HSC,使其产生大量的ECM,加重肝纤维化的进展^[31-32]。因此减少TNF- α 的合成或拮抗他的作用可以显著降低各种原因所致的肝脏损伤程度,这在动物实验中得到验证^[33-34]。另外 Prosser *et al*^[35]报道TNF- α 可以诱发细胞凋亡^[36-37]。凋亡过程进一步加重肝脏损伤,其中有毒性的细胞因子或化学因子在损伤过程中发挥重要的调解作用^[38-40]。因此抑制凋亡的发生可以减轻肝脏损伤,同时延缓或阻止肝纤维化的进展^[41-42]。

2.7 内皮素(endothelins, ET) ET是一种内皮衍生的血管收缩因子,共有3种亚型,即ET-1、ET-2和ET-3。作为一种旁分泌和/或自分泌激素,其生物学效应,首先是与靶细胞上内皮素受体结合,然后启动一系列细胞化学过程。肝脏内多数细胞可以表达ET受体,包括HSC、内皮细胞和枯否细胞,其中HSC上受体数目最多。ET及其受体在肝脏中发挥多种生物学效应。首先,ET作为一种强烈的血管收缩因子,在肝脏的血流调节中发挥重要作用,ET-1也可以引起肝窦的直接收缩。其次,ET在肝脏生化反应中也具有重要作用,可引起肝糖原分解减少,胆汁流减少,肝脏缺血缺氧等。此外,ET在细胞生长和DNA合成中也具有明显作用。

2.8 干扰素(interferon, IFN) IFN是可溶性细胞外信号蛋白。以前仅知他干扰病毒复制的作用,现在他的多种作用被发现。IFN分为I型(IFN- α , IFN- β , IFN- ω)和II型(IFN- γ)。I型IFN共用一种受体,II型IFN结合另一种受体。当机体遭受病毒感染时,白细胞合成IFN- α 和IFN- β ;当机体遭受各种抗原及有丝分裂原(如葡萄球菌肠毒素A)

刺激时,T淋巴细胞分泌IFN- γ 。对人和动物大量实验研究证实,IFN还具有抗肝纤维化作用^[43]。一些体内试验研究证实,IFN可以抑制HSC活化,促进HSC凋亡。人MFB体外研究证实,IFN- α 或IFN- γ 还能够降低转型HSC增殖和/或ECM成分的合成。另外,IFN- γ 也可以抑制大鼠HSC的增殖和活化,同时可以抑制ECM中蛋白的合成,包括腔隙基质蛋白(纤维连接蛋白、腱蛋白、III型胶原)和基质膜蛋白(IV型胶原、巢蛋白、层连蛋白)。

2.9 IL-10 IL-10是1989年Fiorentino *et al*发现的,主要由Th2细胞、巨噬细胞和活化的B细胞产生。HSC活化后也具有分泌IL-10的作用,并且其IL-10 mRNA表达明显高于静止的HSC。在受TNF- α 、TNF- β 等刺激后表达进一步上升。IL-10与间质胶原酶表达呈正相关,而与I型胶原mRNA呈负相关。用IL-10抗体与HSC共同培养,其合成胶原能力明显增强,而用IL-10表达载体转染HSC后,其合成胶原能力受抑制,表明活化的HSC可通过自分泌IL-10抑制I型胶原转录并刺激胶原酶产生而对肝纤维化产生负调节作用^[44]。丙型肝炎的肝纤维化患者中,随着纤维化的进展,IL-10水平逐渐下降,提示IL-10有抗纤维化作用^[45]。持这个观点通过阻断IL-10的来源,致使大鼠损伤模型纤维化加重。翁山耕 *et al*^[46]用ELISA方法检测ICAM-1蛋白在HSC中的表达,结果显示:传代培养的HSC表达ICAM-1, TNF- α 能明显上调HSC表达ICAM-1,这与Hellerbrand *et al*^[47]报道相符; IL-10对TNF- α 诱导的HSC表达ICAM-1有明显抑制作用,并且呈量效依赖关系。IL-10抗肝纤维化的机制可能是:(1)抑制枯否细胞和炎症介质、细胞因子、氧自由基的释放。(2)调节ECM的生成。体外试验证明IL-10可抑制成纤维细胞I型胶原的产生,其机制可能是通过诱导细胞核内蛋白的合成,阻断转录因子与胶原基因启动子结合,而在转录水平上抑制I型胶原的产生,但对组织金属抑制因子-1(TIMP-1)基因表达无影响^[48]。(3)影响HSC的功能:活化的HSC可分泌IL-10而抑制其胶原合成,阻断或封闭HSC自分泌的IL-10可导致HSC胶原合成增加和I型胶原mRNA表达上升。(4)下调TGF- β 等致肝纤维化因子产生。(5)肝细胞保护作用。IL-10对半乳糖胺/脂多糖造成的肝损伤模型具有保护作用,可能是通过包括TNF- α 在内的亲炎性细胞因子的分泌而介导^[49]。有报道IL-10用于对干扰素无反应的慢性丙型肝炎患者,可减轻肝脏的

炎症及纤维化程度, 同时患者对IL-10 sc具有良好的耐受性^[50]. 在不久的将来, IL-10有望成为抗纤维化治疗的一个全新途径. 总之, IL-10作为一种负反馈调节因子, 在控制局部炎症介质的释放、NF-κB活性等途径阻止肝纤维化的发生、发展^[51]. 目前IL-10抗纤维化作用已被公认, 但其抗纤维化具体机制及临床应用前景还需要更深入的研究和探索.

总之, 在慢性肝损害过程中, 大量细胞因子通过介导细胞-细胞间, 基质-细胞间相互作用来影响HSC, 激活并促使HSC大量合成ECM, 导致ECM过分沉积出现肝纤维化. 鉴于HSC在肝纤维化发病机制中的主导作用, 大多数抗纤维化研究都以HSC为靶标, 通过抑制炎症反应, 对抗氧化应激, 调节相关细胞因子的活性, 干扰细胞因子信号转导等途径抑制HSC增殖、活化, 诱导HSC凋亡, 而呈现良好的抗纤维化效应.

3 参考文献

- 1 Lee KS, Lee SJ, Park HJ, Chung JP, Han KH, Chon CY, Lee SI, Moon YM. Oxidative stress effect on the activation of hepatic stellate cells. *Yonsei Med J* 2001; 42: 1-8
- 2 Gressner AM, Polzar B, Lahme B, Mannherz HG. Induction of rat liver parenchymal cell apoptosis by hepatic myofibroblasts via transforming growth factor beta. *Hepatology* 1996; 23: 571-581
- 3 李莉娜, 贾心善. 肝脏星状细胞与细胞外基质、金属蛋白酶的研究进展. 日本医学介绍 2002; 23: 139-141
- 4 Greenwell P, Rojkind M. Accelerated development of liver fibrosis in CCl4-treated rats by the weekly induction of acute phase response episodes: upregulation of alpha1(I) procollagen and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 mRNAs. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1361: 177-184
- 5 Wells RG. Fibrogenesis. V. TGF-beta signaling pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G845-G850
- 6 De Blas PJ, Niki T, Xu G, Rogiers V, Geerts A. Localization and cellular sources of activins in normal and fibrotic rat liver. *Hepatology* 1997; 26: 905-912
- 7 Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d793-d807
- 8 Dooley S, Delvoux B, Lahme B, Mangasser-Stephan K, Gressner AM. Modulation of transforming growth factor beta response and signaling during transdifferentiation of rat hepatic stellate cells to myofibroblasts. *Hepatology* 2000; 31: 1094-1106
- 9 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
- 10 Sanderson N, Factor V, Nagy P, Kopp J, Kondaiah P, Wakefield L, Roberts AB, Sporn MB, Thorgeirsson SS. Hepatic expression of mature transforming growth factor beta 1 in transgenic mice results in multiple tissue lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 2572-2576
- 11 Kanzler S, Lohse AW, Keil A, Henninger J, Dienes HP, Schirmacher P, Rose-John S, zum Buschenfelde KH, Blessing M. TGF-beta1 in liver fibrosis: an inducible transgenic mouse model to study liver fibrogenesis. *Am J Physiol* 1999; 276: G1059-G1068
- 12 Schnur J, Olah J, Szepesi A, Nagy P, Thorgeirsson SS. Thioacetamide-induced hepatic fibrosis in transforming growth factor beta-1 transgenic mice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 127-133
- 13 Ueno H, Sakamoto T, Nakamura T, Qi Z, Astuchi N, Takeshita A, Shimizu K, Ohashi H. A soluble transforming growth factor beta receptor expressed in muscle prevents liver fibrogenesis and dysfunction in rats. *Hum Gene Ther* 2000; 11: 33-42
- 14 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
- 15 Borkham-Kamphorst E, Herrmann J, Stoll D, Treptau J, Gressner AM, Weiskirchen R. Dominant-negative soluble PDGF-beta receptor inhibits hepatic stellate cell activation and attenuates liver fibrosis. *Lab Invest* 2004; 84: 766-777
- 16 Bonner JC. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15: 255-273
- 17 Pinzani M. PDGF and signal transduction in hepatic stellate cells. *Front Biosci* 2002; 7: d1720-d1726
- 18 Beljaars L, Meijer DK, Poelstra K. Targeting hepatic stellate cells for cell-specific treatment of liver fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: e214-e222
- 19 Beljaars L, Weert B, Geerts A, Meijer DK, Poelstra K. The preferential homing of a platelet derived growth factor receptor-recognizing macromolecule to fibroblast-like cells in fibrotic tissue. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1307-1317
- 20 Borkham-Kamphorst E, Stoll D, Gressner AM, Weiskirchen R. Inhibitory effect of soluble PDGF-beta receptor in culture-activated hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 317: 451-462
- 21 Borkham-Kamphorst E, Stoll D, Gressner AM, Weiskirchen R. Antisense strategy against PDGF B-chain proves effective in preventing experimental liver fibrogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 321: 413-423
- 22 Xue F, Takahara T, Yata Y, Kuwabara Y, Shinno E, Nonome K, Minemura M, Takahara S, Li X, Yamato E, Watanabe A. Hepatocyte growth factor gene therapy accelerates regeneration in cirrhotic mouse livers after hepatectomy. *Gut* 2003; 52: 694-700
- 23 Sato M, Kakubari M, Kawamura M, Sugimoto J, Matsumoto K, Ishii T. The decrease in total collagen fibers in the liver by hepatocyte growth factor after formation of cirrhosis induced by thioacetamide. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 681-690
- 24 Abou-Shady M, Friess H, Zimmermann A, di Mola FF, Guo XZ, Baer HU, Buchler MW. Connective tissue growth factor in human liver cirrhosis. *Liver* 2000; 20: 296-304
- 25 Paradis V, Dargere D, Bonvoist F, Vidaud M, Segarini P, Bedossa P. Effects and regulation of connective tissue growth factor on hepatic stellate cells. *Lab Invest* 2002; 82: 767-774
- 26 Marra F. Chemokines in liver inflammation and

同行评价
本文叙述条理分明, 文章有一定的科学性和可读性.

- fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d1899-d1914
- 27 Diehl AM. Liver regeneration. *Front Biosci* 2002; 7: e301-e314
- 28 陈伟锋, 汪谦. 细胞因子网络与肝纤维化. 临床外科杂志 2005; 13: 456-458
- 29 Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005; 54: 556-563
- 30 Andus T, Geiger T, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC. Action of recombinant human interleukin 6, interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha on the mRNA induction of acute-phase proteins. *Eur J Immunol* 1988; 18: 739-746
- 31 Faouzi S, Lepreux S, Bedin C, Dubuisson L, Balabaud C, Bioulac-Sage P, Desmouliere A, Rosenbaum J. Activation of cultured rat hepatic stellate cells by tumoral hepatocytes. *Lab Invest* 1999; 79: 485-493
- 32 Maher JJ, Lozier JS, Scott MK. Rat hepatic stellate cells produce cytokine-induced neutrophil chemoattractant in culture and in vivo. *Am J Physiol* 1998; 275: G847-G853
- 33 Reeves HL, Friedman SL. Activation of hepatic stellate cells--a key issue in liver fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d808-d826
- 34 Diehl AM. Tumor necrosis factor and its potential role in insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 619-638
- 35 Prosser CC, Yen RD, Wu J. Molecular therapy for hepatic injury and fibrosis: where are we? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 509-515
- 36 Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell* 2001; 104: 487-501
- 37 Gores GJ, Kaufmann SH. Is TRAIL hepatotoxic? *Hepatology* 2001; 34: 3-6
- 38 Rivero M, Crespo J, Fabrega E, Casafont F, Mayorga M, Gomez-Fleitas M, Pons-Romero F. Apoptosis mediated by the Fas system in the fulminant hepatitis by hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 2002; 9: 107-113
- 39 Teoh NC, Farrell GC. Hepatic ischemia reperfusion injury: pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 891-902
- 40 Minagawa M, Deng Q, Liu ZX, Tsukamoto H, Dennert G. Activated natural killer T cells induce liver injury by Fas and tumor necrosis factor-alpha during alcohol consumption. *Gastroenterology* 2004; 126: 1387-1399
- 41 Realdon S, Gerotto M, Dal Pero F, Marin O, Granato A, Basso G, Muraca M, Alberti A. Proapoptotic effect of hepatitis C virus CORE protein in transiently transfected cells is enhanced by nuclear localization and is dependent on PKR activation. *J Hepatol* 2004; 40: 77-85
- 42 Jaeschke H, Gujral JS, Bajt ML. Apoptosis and necrosis in liver disease. *Liver Int* 2004; 24: 85-89
- 43 Parise ER, de Oliveira AC, Conceicao RD, Amaral AC, Leite K. Response to treatment with interferon-alpha and ribavirin in patients with chronic Hepatitis C virus genotypes 2 and 3 depends on the degree of hepatic fibrosis. *Braz J Infect Dis* 2006; 10: 78-81
- 44 Wang SC, Ohata M, Schrum L, Rippe RA, Tsukamoto H. Expression of interleukin-10 by in vitro and in vivo activated hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 1998; 273: 302-308
- 45 Louis H, Van Laethem JL, Wu W, Quertinmont E, Degraef C, Van den Berg K, Demols A, Goldman M, Le Moine O, Geerts A, Deviere J. Interleukin-10 controls neutrophilic infiltration, hepatocyte proliferation, and liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in mice. *Hepatology* 1998; 28: 1607-1615
- 46 翁山耕, 冷希圣, 魏玉华, 彭吉润, 杜如昱, 白介素-10 抑制肝星状细胞细胞间黏附分子-1的表达. 中华消化杂志 2001; 21: 458-460
- 47 Hellerbrand, Wang SC, Tsukamoto H, Brenner DA, Rippe RA. Expression of intracellular adhesion molecule 1 by activated hepatic stellate cells. *Hepatology* 1996; 24: 670-676
- 48 Reitamo S, Remitz A, Tamai K, Uitto J. Interleukin-10 modulates type I collagen and matrix metalloprotease gene expression in cultured human skin fibroblasts. *J Clin Invest* 1994; 94: 2489-2492
- 49 Louis H, Le Moine O, Peny MO, Gulbis B, Nisol F, Goldman M, Deviere J. Hepatoprotective role of interleukin 10 in galactosamine/lipopolysaccharide mouse liver injury. *Gastroenterology* 1997; 112: 935-942
- 50 Nelson DR, Lauwers GY, Lau JY, Davis GL. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders. *Gastroenterology* 2000; 118: 655-660
- 51 Hung KS, Lee TH, Chou WY, Wu CL, Cho CL, Lu CN, Jawan B, Wang CH. Interleukin-10 gene therapy reverses thioacetamide-induced liver fibrosis in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 336: 324-331

编辑 程剑侠 电编 李军亮