

肝纤维化过程中血液动力学因素对肝星状细胞的影响

陈 骧, 徐世荣, 吴云鹏

陈骧, 徐世荣, 吴云鹏, 重庆大学生物工程学院 重庆市 400044

作者贡献分布: 陈骧对此文作主要贡献; 此课题由陈骧, 徐世荣, 吴云鹏提出设计; 徐世荣, 吴云鹏对文章提出了修改意见并进行了审阅, 文章思路及写作由陈骧完成。

通讯作者: 徐世荣, 400044, 重庆市, 重庆大学生物工程学院。

xushirong05@tom.com

电话: 023-61380345 传真: 023-65112543

收稿日期: 2007-06-26 修回日期: 2008-01-02

Influence of hemodynamic factors on hepatic stellate cells during hepatic fibrosis

Xiang Chen, Shi-Rong Xu, Yun-Peng Wu

Xiang Chen, Shi-Rong Xu, Yun-Peng Wu, Bioengineering College of Chongqing University, Chongqing 400044, China

Correspondence to: Shi-Rong Xu, Bioengineering College of Chongqing University, Chongqing 400044, China. xushirong05@tom.com

Received: 2007-06-26 Revised: 2008-01-02

Abstract

Hepatic stellate cells (HSCs) play a central role in the development of liver fibrosis. In liver fibrosis, intrahepatic resistance and splanchnic blood flow are increased. Inflammation, hepatic sinusoid capillarization, portal hypertension are very important factors in the hemodynamics of liver. In order to study the influence of hemodynamic factors on HSCs during hepatic fibrosis, this paper describes the activation and expression of extracellular matrix in HSCs as well as hepatic vascular reconstruction when changes occur in the hemodynamics of liver fibrosis, in terms of the biomechanics of liver fibrosis mechanism to further understand the role of stress in the process of hepatic fibrosis. Based on the large number of literatures, we can draw a conclusion that an appropriate level of mechanical stress can activate HSCs, produce extracellular matrix (ECM), and accelerate liver regeneration.

Key Words: Inflammation; Hepatic stellate cells; Hemodynamics; Mechanical stress; Extracellular matrix; Liver fibrosis

Chen X, Xu SR, Wu YP. Influence of hemodynamic factors on hepatic stellate cells during hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(2): 185-191

摘要

肝纤维化过程中, 肝脏炎症、胞外基质纤维化、肝血窦毛细血管化等, 无不对肝脏血流动力学造成影响, 表现为肝内血流阻力增加、门脉高压出现等。在肝纤维化过程中, 肝星状细胞发挥了关键作用。为了研究肝纤维化过程中肝星状细胞(HSC)所处环境的血液动力学因素变化对肝纤维化进程的影响, 本文综合探讨肝纤维化发生、发展过程中肝脏血液流体力学变化及其对肝星状细胞激活、胞外基质表达、肝脏血管重建的作用, 从生物力学的角度探讨纤维化机制, 以达到进一步明确应力在肝纤维化过程中的作用。

关键词: 炎症; 肝星状细胞; 血液动力学; 机械应力; 胞外基质; 肝纤维化

陈骧, 徐世荣, 吴云鹏. 肝纤维化过程中血液动力学因素对肝星状细胞的影响. *世界华人消化杂志* 2008; 16(2): 185-191

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/185.asp>

0 引言

既往研究表明, 肝纤维化是各种原因导致肝脏损害后的一种修复过程^[1-2], 是导致肝衰竭、门脉高压的重要病变^[3], 进展为肝硬化是肝纤维化的必然结局。目前, Parsons *et al*^[4]学者普遍认为肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是肝脏合成细胞外基质(ECM)的主要细胞, 不同病因导致肝纤维化的共同途径是肝星状细胞激活转化为肌成纤维细胞, 合成大量的ECM, ECM分泌增加, 降解减少, 以致其在肝内大量沉积, 肝纤维化逐渐形成。HSCs是伴有乙肝病毒、丙肝病毒、遗传性血色素沉着病、胆道闭锁、囊肿性纤维化、酒精性肝脏疾病的肝纤维化和肝硬化的效应细胞^[5-6]。Safadi *et al*^[7]研究表明, 肝纤维化在去除损伤因素后尚有逆转的可能, 大大激发了人们对肝纤维化发病机制的研究。

■背景资料

肝纤维化诱发因素有多种, 病理过程的机制复杂。研究人员主要从生物、化学的角度来研究肝纤维化, 而目前生物力学的研究成果表明, 机械力能够刺激成纤维细胞、平滑肌细胞的增殖及胞外基质成分的表达。激活的肝星状细胞作为肝纤维化过程中肝脏胞外基质成分的主要产生者具有成纤维细胞和平滑肌细胞的相关特点, 并且对肝纤维化过程中肝脏中的血液动力学因素发生了明显的变化。因此, 考察机械力对肝星状细胞增殖和胞外基质表达的影响是有必要的。

■同行评议者

陈红松, 副研究员, 北京大学人民医院, 北京大学肝病研究所

■ 研发前沿

运用生物力学的方法研究肝纤维化目前还处于起步阶段,而生物力学在研究血管重建、门脉高压对门静脉重建方面已经取得了丰硕的成果。本文从肝纤维化过程中肝脏血液循环的变化入手,考察肝纤维化过程中肝星状细胞所受机械力的变化,结合已有的体外细胞力学研究成果,对肝纤维化过程中肝星状细胞胞外基质的表达从力学的角度加以解释。由于对肝星状细胞的生物力学研究还处于起步阶段,今后还需要进一步研究肝纤维化过程中肝脏血液循环的变化及其对肝星状细胞的影响。

在肝纤维化过程中肝脏的组织压力、血液流体力学发生了明显的变化,而处于肝血窦壁的肝星状细胞对肝脏血液循环的调节起重要作用,同时他也必然受到肝血流动力学变化的影响。而机械力对平滑肌细胞、成纤维细胞、血管重建作用的研究卓有成效,激起了人们从力学的角度探讨应力对肝星状细胞的影响,进而揭示机械力在肝纤维化过程中的作用,以从不同的角度探讨肝纤维化机制。

1 肝脏血液循环的特点及肝星状细胞的调节作用

1.1 肝脏血液循环的特点 肝脏由门静脉与肝动脉双重供血,成人休息状态每分钟流经肝脏的血液高达1500-2000 mL,约占心输出量的25%-30%。正常肝脏门静脉血供占60%-70%,肝动脉血供占30%-40%。

门静脉经多次分支形成入口微静脉,入口微静脉管壁无平滑肌,但与血窦相连处内皮细胞较大,富微丝,细胞舒缩形成肝腺泡的入口括约肌(inlet sphincter),调节肝腺泡内的门脉血流。肝动脉与门静脉分支在行程中可直接吻合,从而使肝动脉终末端的血压下降、血流减慢,而门静脉终末端的血压升高、血流加速,使肝动脉与门静脉终末支进入血窦前的血压与流速得以平衡,加上终末微动脉及入口静脉壁内皮细胞的调节作用和吻合丰富的小叶周围血窦的减压作用,使进入小叶血窦的血液流量、流速得以控制。肝动脉的血液仅有一小部分直接进入血窦,大部分经过各种通路流经门静脉后再进入肝血窦。在动脉分叉处、终末微动脉与血窦连接处、肝动脉-门静脉吻合支等均有括约机制。这些分支血管运动时对血窦的血流及压力起主要调节作用。肝血窦可开口于中央静脉,开口处内皮细胞的舒缩形成出口括约(outlet sphincter)控制血窦内血液的输出。中央静脉与小叶基部的小叶下静脉垂直连接,在同一平面内,如有二条中央静脉与肝静脉属支相连,则夹角为120度。肝血窦(hepatic sinusoid)位于肝板之间的陷窝内,是肝脏特殊形态的毛细血管,通过肝板孔而连接成网,宽大而不规则。入血窦呈囊状,直径20-30 μm 。腺泡 I 带血窦表面积与腔容积之比较大,窦腔窄而弯曲,血流缓慢,便于物质交换。III带血窦较直而宽,血流快,易进入中央静脉。窦内血流速度不同,直窦快,而连接部分慢^[8]。

肝脏微血管也接受来自于两种血管的血液:末端入口微静脉(the terminal portal venule, TPVn)

和末端肝微动脉(the terminal hepatic arteriole, THAo)。TPVns直接与肝实质中的毛细血管床即肝血窦相联系^[9]。THAo和肝窦间急剧的压力梯度是通过THAo末端的毛细血管前括约肌的舒缩来维持的,同时受到肝窦内皮窗口的舒缩调节,特别是门管区(zone 1)。肝动脉是为肝窦血液、胆管、门静脉和门管区神经提供氧所必须的,在肝窦微循环的调节中,肝动脉系统为肝窦血流的平稳和恒定提供动力,肝门静脉系统是肝血窦血流的主要调节者^[10]。

1.2 肝星状细胞对肝脏血流的调节作用 HSC占人类肝脏全部细胞的5%-8%,肝血窦细胞的13%。星状细胞位于前肝血窦Disse隙内皮屏障下,他们有长的细胞质突起与肝窦内皮壁相平行,从突触上生出分支包绕窦状隙,并且经肝细胞间穿过到达相邻的窦状隙^[11]。HSC具有平滑肌特点,具有收缩性。HSC在形态和超微结构特点上与其他器官中调节局部血流量的周细胞相似,显示肝星状细胞是肝脏特殊的周细胞。对各种血管活性物质的收缩和舒张能力也说明这些细胞可能在肝血窦水平对调节肝内血管阻力和血流量起作用^[12-14]。内皮素(endothelin, ET)、组胺、血管紧张素等血管活性物质使体外培养的星状细胞发生收缩;一氧化氮(nitricoxid, NO)、一氧化碳使其舒张。显微镜下活体观察,也观察到ET引起肝窦收缩,并证明肝窦收缩部位与星状细胞本身的荧光区是一致的^[15],其中内皮素-1(ET-1)的反应最强烈^[16]。肝星状细胞的解剖学位置及其对这些生物化学物质的反应说明了他们在肝脏血液循环中发挥了重要作用。

2 肝纤维化过程中肝脏血流动力学的变化

2.1 肝纤维化的病因 肝纤维化是病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝、中毒性肝病、自身免疫性肝病、胆道阻塞等生物、化学、物理因素导致肝脏损害后的一种修复过程,胞外基质过度积累而造成肝功能障碍。其间HSC激活、转化为肌成纤维细胞,合成大量的细胞外基质(ECM),从而使ECM降解减少,以致其在肝内大量沉积,肝纤维化逐渐形成。

活化的HSC特征发生一系列改变,包括^[11]: (1)增生频率增加; (2)由静止的HSC转分化为MFB; (3)储存的脂滴、维生素A减少或消失; (4)表达标志性蛋白- α -肌动蛋白和细胞珠蛋白(Cygb); 表达波形蛋白(vimentin)及结蛋白(desmin); (5)收缩性增强: 肝脏损伤时内皮细胞及活

化的HSC合成ET增加, 作用于HSC表面的特异性内皮素受体(endothelin receptor, ETR), 引起细胞收缩, 导致肝内微循环收缩和肝窦血管阻力升高, 促进肝硬化门静脉高压的发展; (6)分泌ECM增加: 活化的HSC是ECM生成的主要来源, 可分泌I、III、IV型胶原、层粘连蛋白、纤维连接蛋白、透明质酸等多种ECM成分. TGF- β 1是增加ECM分泌的最强因子; (7)分泌趋化因子及细胞因子, 如单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、HGF、白细胞介素10(IL-10)等; (8)TIMP合成和分泌增加: HSC激活后分泌TIMP-1、TIMP-2增加, 抑制MMP对ECM的降解, 从而促进肝纤维化的形成. 其中细胞增殖与纤维生成增强是重要特征.

胶原约占肝脏蛋白总量的5%-10%, 当肝脏发生纤维化时, 胶原蛋白可增加到50%左右. 正常肝脏一般以I、III型胶原各占40%, I/III型比例约为1. 肝硬化时I/III型比例增加, 晚期肝硬化I/III型比例可增至3左右. 肝脏慢性损伤时, I型胶原显著增多, 使正常肝内I/III型胶原比例倒置, 取代狄氏间隙的IV胶原, 导致肝窦毛细血管化与肝纤维化^[17]. 转化生长因子 β 1(TGF- β 1)是促肝纤维化的关键细胞因子, 慢性肝损伤时TGF- β 1以自分泌和旁分泌两种形式促进HSC活化, 使HSC细胞向肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB)转化并生成大量ECM, 导致肝纤维化^[18].

2.2 肝纤维化病因对肝脏血流动力学影响 几乎所有慢性乙肝患者均有肝脏微循环障碍, 包括肝功能正常的患者, 主要表现在肝窦腔狭窄. 轻度时即见肝细胞肿胀, 气球样变性, 压迫肝窦, 造成肝窦腔狭窄, 偶尔见肝窦腔不规则狭窄与扩张并存. 重度慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者肝窦部位被胶原纤维填充, 严重者肝窦腔闭塞、消失. 随着病情加重, 微血栓形成率增加, 微血栓周围肝细胞有溶解坏死表现. 个别患者还见中央静脉内有微血栓形成^[19]及肝窦毛细血管化等, 引起肝窦阻力增加, 这些因素均可导致门静脉压力升高. 门脉高压是侧支循环形成的始动因素. 在正常情况下, 绝大部分的门静脉血经肝静脉回流, 而在肝硬化过程中经肝静脉回流的血流量可降低至门静脉血流量的13%, 其余进入侧支循环^[20]. 门静脉压力的增高是门脉阻力增高与血流量增多的共同作用的结果^[21].

肝脏纤维化对门静脉系统小分支及肝窦造成不同程度的压迫, 导致肝内血管阻力增加, 门静脉血流量增加, 引起门静脉高压, 表现为门静

脉和脾静脉增宽、脾脏增厚^[22].

狗的肝脏血流动力学变化会迅速地反应在胆道压力上, 楔形肝静脉压(wedged hepatic venous pressure)和门脉压随胆管压力升高则都升高, 相反胆管快速减压则两者也紧跟着下降, 显示胆管压力的变化可通过肝血窦影响肝脏血流动力学^[23], 反映了胆道闭塞能够引起肝血窦血压上升.

体外实验也表明, 高浓度乙醇减弱空肠环行肌条收缩振幅, 平滑肌收缩蛋白的合成速率减慢, 对空肠平滑肌收缩具有直接抑制作用. 在另外的研究中也发现乙醇抑制了膀胱平滑肌和血管平滑肌的收缩. 十二指肠和静脉灌流乙醇都减弱Oddi括约肌的运动, 抑制Oddi括约肌的收缩振幅^[24]. 乙醇是引起肝硬化的常见病因, 由这些研究可推断他也会改变肝脏的血液循环状态.

2.3 机械力对相关细胞的影响 肝星状细胞是肝脏特殊的血管周细胞, 激活后表现为成纤维细胞、肌成纤维细胞表型, 具有平滑肌细胞和成纤维细胞的性质, 且星状细胞在内脏中广泛分布. 因此, 我们有必要了解这些相关细胞的一些力学响应特性.

机械力作为各种组织中细胞形态和功能的重要调节因素, 能快速诱导血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)受体磷酸化、整合素受体活化、拉伸激活阳离子通道、G-蛋白. 他们可以作为力学传感器, 一旦感受到机械力, 蛋白激酶C和有丝分裂原活性蛋白激酶(MAPKs)被激活, 导致c-fos和c-jun基因表达并提高转录因子AP-1 DNA-结合活性. 机械应力能够直接拉伸细胞膜并改变受体或G蛋白的结构, 从而激活生长因子等信号传输途径^[25].

机械力对心血管系统的正常生理功能有重要影响, 他能使血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)肥大和增殖而促进动脉硬化、高血压、心血管再狭窄的发生、发展. 高压力和高血流量均可引起血管重建, 前者导致的血管重建是正反馈过程, 其管壁增厚、管腔变窄, 使血压进一步升高; 高流量则引起内外径增大, 使流量降低以达到一种稳定值^[26]. 血流状态变化也调节血管平滑肌细胞的数量. 跨壁压能直接作用于血管中膜平滑肌, 使之自身生长调节因子基因表达增强, 促使DNA和细胞外基质合成而影响血管壁的构建^[27]. 许多研究表明, 压力、切应力与周向张力升高, 可引起血管

■ 相关报道

对不同性质的机械力、同一种力的加载方式、力的加载时间细胞的响应不同. 冯元桢先生在他的作品《生物力学-运动、流动、应力和生长》中提出了关于组织和器官生长和应力关系的新假说, 并获得了众多实验的支持. 对胰腺星状细胞、肾小球膜系细胞、平滑肌细胞的力学研究均认为机械力能够影响细胞的增殖和胞外基质的表达. 这些研究成果都为本文提供了实践和理论基础.

■创新盘点

本文探讨了肝纤维化过程中肝脏血液动力学因素对肝星状细胞的影响;探讨了用生物力学的手段来研究肝星状细胞的可能性。以前的研究主要集中于机械拉伸对肝星状细胞的影响的研究。本研究发现在纤维化过程中肝血窦内血压有明显的增加,而肝内血管管径却随着肝纤维化的发展不一定增大,相反还有一部分血管管径缩小、甚至是小血管消失,提出了压力可能是影响肝星状细胞胞外基质产生的一个重要因素。

平滑肌细胞多种基因转录及表达上调,包括血小板衍生生长因子(PDGF)、TGF- β 、抑癌基因p53等,从而参与调节VSMCs的增殖。一定强度的静压力对细胞增殖、肌动蛋白和胶原蛋白的表达等也有重要影响。

机械力中的压力和流体剪切力是高血压和动脉硬化症的重要病因。140-180 mmHg的压力作用于人类大动脉平滑肌细胞(human aortic smooth muscle cells, HASMC), DNA的合成呈压力依赖性的方式,而小于或等于120 mmHg没有显著的变化,超过160 mmHg,则胞外信号调节激酶和c-jun N-端激酶活化^[28]。O'Callaghan *et al*^[29]发现,机械应变诱导血管平滑肌细胞TGF- β 1的增加。另有研究认为,高血压状态下,TGF- β 1增加可以增强其他生长因子(如PDGF、bFGF、EGF等)对VSMCs增殖的促进作用^[30],与体外高血压动物模型所观察到的结果相似,显示压力升高是引起高血压动脉重建中VSMC增殖加强的重要原因。Roelofsen *et al*^[31]采用最大为13 kPa, 0.3 Hz的间断压力作用于成骨细胞,其肌动蛋白和胶原蛋白的表达上调。静息的膜系细胞受到Flexercell Strain Unit 100B拉伸/松弛48 h,用荧光标记的I、III和IV型胶原抗体免疫染色检测胞外基质48 h后I、III、IV型胶原、纤连蛋白和层粘连蛋白也增加。膜系细胞持续拉伸/松弛导致其细胞形态从正常的星形变为带状外观,细胞的长轴垂直于应力方向排列,拉伸/松弛12 h TGF- β 1 mRNA水平没有显著的变化,而24 h则显著增加^[32]。

很多信号分子都与机械转导过程有关,已证明整合素、G蛋白和Na⁺/H⁺泵是潜在的力传感器,而细胞内钙和细胞骨架是最为重要的力信号转导组分^[33]。MAPK和JAK/STAT途径作为机械应力诱导信号转导潜在的参与者,对机械力在细胞中的转导具有重要的作用。张应力比压应力对ERK, c-fos mRNA和c-fos蛋白显示更敏感和强烈的影响。这个发现指出,不同力学环境下的实验结果可能没有可比性。此外,因细胞加载同一幅度的压力和张力得出一些不同的结果,可以推测他们的机械转导机制可能不完全相同。不同特点的应变可能激活不同的信号转导途径或不同程度地活化同一途径。在张应力诱导下,RTK发挥的作用比细胞骨架重要得多。但是在压应力诱导下,细胞骨架更为重要,完整的细胞骨架是压力信号转导所必须的^[34]。

2.4 肝星状细胞相关的体外力学研究 采用旋转

辐流式生物反应器作为机械应力加载装置,对复合培养的、分离自大鼠的肝实质细胞和非实质细胞提供机械应力加载,当转速30 r/min时,6 h后,白蛋白的产生量达到最多;LDH的测定作为细胞损坏的一个标记物,在静态培养和应力加载条件下肝实质细胞和非实质细胞复合培养物中没有显著的变化;而IL-6在应力加载条件下所有的时间点均有显著升高;HGF在应力加载培养早期产生,3-6 h可以检测到,随后降低到检测极限水平以下,静态培养实验中HGF一直处于检测极限水平以下。应力加载培养36 h后电子显微镜观察,显示肝细胞有良好的保护结构,细胞表面有微绒毛,静态培养细胞表面有其破坏的显著空隙^[35]。

用Flexer(四点弯曲)细胞应力装置0.5 Hz、10%的振幅循环拉伸人肝星状细胞系LI90,拉伸的LI90细胞,MMP1的浓度相对不拉伸细胞增加,而MMP2, TIMP1和TIMP2浓度显示下降。但是I型胶原C末端肽(I CTP), III型胶原前肽(P IIP)、和透明质酸的变化没有显著差别^[36]。

使用Flexercell加载装置FX-2000对人工培养的人肝星状细胞系LI90 0.5 Hz、10%振幅周期性拉伸,从2 h到24 h,拉伸的肝星状细胞与未拉伸的肝星状细胞相比,TGF- β 的浓度呈时间依赖性增加,转化生长因子 β mRNA的表达也有所增加。转染Rho因子的阴性突变体后,则抑制了拉伸诱导的TGF- β 合成。Rho因子是一种与细胞黏附性和细胞骨架密切相关的分子,在力传导中扮演非常重要的角色,说明在肝星状细胞中,Rho与拉伸诱导的TGF- β 合成有密切关系^[37]。

胰腺星形细胞在胰腺纤维化过程中起中心作用。在慢性胰腺炎中,胰腺组织压力比正常胰腺的压力高,采用添加压缩氢气给压力加载装置中增加压力。在给定的压力水平分别为40 mmHg、80 mmHg、120 mmHg条件下,对胰星状细胞作用60 min,压力显著促进BrdU渗入,特别是80 mmHg时;80 mmHg压力还显著提高 α -SMA水平;80 mmHg 60 min后,I型胶原mRNA的表达增多,加载后培养48 h期间胰腺星形细胞分泌到培养基中的胶原与对照组相比有显著的增加^[38]。

进行性的肾脏疾病导致肾小球长期处于高血压环境,这诱导了肾小球膜系细胞的增殖。这种增殖被认为与肾脏损伤的发展相关。在压力加载MAPK(Tyr-204)后,磷酸化水平在1 min内快速达到一个峰值。发现压力加载是一种新的

MAPK激活因素, 诱导酪氨酸激酶的活性, 增加肾小球膜系细胞的增殖, 可能是通过细胞周期蛋白D1的表达来实现^[39]。

这些研究均表明, 外力的变化不仅会促进肝星状细胞的增殖, 还会提高其胶原等胞外基质的表达水平。

2.5 胞外基质对肝星状细胞的影响 胞外基质(extracellular matrix, ECM)是细胞黏附、生长、分化的底物, 并且为组织提供机械支持。已熟知的结缔组织细胞在机械加载中随其胞外基质的变化而变化。这必然存在一种反馈机制, 即通过细胞调整蛋白表达的模式来感知机械应力, 以重建胞外基质的模式去适应机械力变化的需求^[40]。肝星状细胞的形态、增殖、胶原合成根据基底的性质而不同。在基底膜凝胶上, 肝星状细胞形成网孔状结构且增殖慢。在没有涂聚苯乙烯和有I型胶原涂层的培养皿上细胞分散良好且伸出细胞突起。生长在涂有I型胶原涂层上细胞较生长在聚苯乙烯器皿中的细胞增殖快, 且合成的胶原的量也更多^[41]。在聚苯乙烯表面或氨基烷基硅烷涂层的玻璃上, HSC显示一种平的、成纤维状形态, 应力纤维发育良好, 没有细胞突起。而培养在I型胶原凝胶上可导致HSC变长, 多极细胞突起, 培养在基质凝胶上则保持圆形。而培养于I型、IV型胶原涂层容器中的HSC没有观察到突出。在IV型胶原、层粘连蛋白、蛋白聚糖、巢蛋白组成的基质凝胶上HSC保持圆形。不同的培养基质对肝星状细胞的细胞骨架也有影响。

在培养于I型胶原凝胶上的细胞中黏附斑分布于接近细胞与胶原纤维接触的底面和伸入胶原凝胶的细胞突出中。酪氨酸磷酸化蛋白与黏附斑有相似的分布, 在I型胶原凝胶上培养的肝星状细胞突出的尖端丝状伪足的信号特别强烈。暗示在细胞突出扩张期间一种活性蛋白磷酸化^[42]。这些结果显示肝星状细胞的形态、增殖和胶原代谢受到胞外基质调节。

3 结论

根据冯元桢^[26]提出的应力-生长法则, 组织的生长取决于应力和应变。根据这一法则, 肝脏血液动力学的改变必然对肝脏内的结构重建产生重要影响, 肝星状细胞也相应受到力学环境变化的影响。如血液对肝脏内血管壁的压力、周向拉伸及血液的剪切作用。且随着肝纤维化的发展, 肝窦愈来愈狭窄, 压力不断升高, 甚至出现

肝窦血液向门脉倒流现象, 因而血液压力的影响相对变得重要。相关的细胞力学研究表明, 应力对于细胞的激活、增殖、胞外基质的表达、血管重建均有重要的影响。据此, 根据肝星状细胞本身的生物学特性及其在肝纤维化中的性状变化, 我们推测: 肝脏血液动力学的改变可能对肝星状细胞的激活、增殖和胞外基质的表达存在重要的影响。

由于肝脏血液循环系统结构本身和供血的复杂性, 目前在肝脏血液动力学方面还缺乏微观、系统的力学分析。肝星状细胞的力学响应方面的研究仍是初露端倪, 且体外不同的力及加载方式对细胞有不同响应, 因此还需要了解在肝纤维化过程中血液动力学特点的基础上, 弄清各种应力肝星状细胞的增殖、细胞因子和ECM表达等规律。在肝纤维化过程中机械力对肝星状细胞是通过什么途径对肝纤维化起作用, 机械力能引起胞外基质成分的变化, 胞外基质成分的变化对体内肝星状细胞有何影响, 机械力对肝星状细胞贮存维生素A有无影响, 都有待进一步研究。

肝纤维化的治疗主要是祛除病因、防止肝细胞坏死和损伤、抑制肝星状细胞(HSC)活化和增殖、促进HSC凋亡、促进细胞外基质(ECM)降解等多环节。这些现象大多也出现在细胞力学的研究中, 因而从力学细胞生物学角度探讨肝纤维化的病理机制或许能够为阐明肝纤维化发生发展机制提供新的依据, 为新型抗肝纤维化药物的研究开发提供新的思路, 为临床治疗门脉高压的血流分流手术, 如血流分流量、血压分配量等提供参考, 为肝纤维化的临床早期诊断提供新的思路和力学细胞生物学依据。比如, 结合肝门静脉形态变化监测, 建立相关数学模型, 通过预测肝内血压预报肝纤维化发生的可能性或程度。

4 参考文献

- 1 Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S38-S53
- 2 Friedman SL. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med* 1993; 328: 1828-1835
- 3 萧瑶, 宋后燕. 肝星形细胞在肝纤维化发生及治疗中的作用. *生命的化学* 2005; 25: 391-393
- 4 Parsons CJ, Bradford BU, Pan CQ, Cheung E, Schauer M, Knorr A, Krebs B, Kraft S, Zahn S, Brocks B, Feirt N, Mei B, Cho MS, Ramamoorthi R, Roldan G, Ng P, Lum P, Hirth-Dietrich C,

■应用要点

本文通过对肝星状细胞及相关细胞力学研究成果的综述, 为今后对星状细胞的生物力学研究指出一个方向, 最终能为肝硬化门脉高压手术时间、分流量提供理论基础; 建立血流量压力关系的数学模型, 为肝纤维化早期的体外诊断提供有意义的探讨; 从而从阻断力学信号转导途径开发一些药物来阻止肝纤维化的发展。

■名词解释

生物力学: 就是应用于生物学的力学, 是用来探索了解生命系统的力学问题, 有助于人们了解器官的正常生理功能, 预言其本身的变化而引起, 并提出人为干预的方法。

- Tomkinson A, Brenner DA. Antifibrotic effects of a tissue inhibitor of metalloproteinase-1 antibody on established liver fibrosis in rats. *Hepatology* 2004; 40: 1106-1115
- 5 Lewindon PJ, Pereira TN, Hoskins AC, Bridle KR, Williamson RM, Shepherd RW, Ramm GA. The role of hepatic stellate cells and transforming growth factor-beta(1) in cystic fibrosis liver disease. *Am J Pathol* 2002; 160: 1705-1715
- 6 Iredale JP. Cirrhosis: new research provides a basis for rational and targeted treatments. *BMJ* 2003; 327: 143-147
- 7 Safadi R, Friedman SL. Hepatic fibrosis--role of hepatic stellate cell activation. *MedGenMed* 2002; 4: 27
- 8 吴志全, 夏景林, 邱双键. 正常肝脏微循环及研究进展. *中国微循环* 1999; 3: 10-12
- 9 Oda M, Yokomori H, Han JY. Regulatory mechanisms of hepatic microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003; 29: 167-182
- 10 Oda M, Yokomori H, Han JY. Regulatory mechanisms of hepatic microcirculatory hemodynamics: hepatic arterial system. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006; 34: 11-26
- 11 Reynaert H, Thompson MG, Thomas T, Geerts A. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut* 2002; 50: 571-581
- 12 Ramadori G. The stellate cell (Ito-cell, fat-storing cell, lipocyte, perisinusoidal cell) of the liver. New insights into pathophysiology of an intriguing cell. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1991; 61: 147-158
- 13 Pinzani M, Failli P, Ruocco C, Casini A, Milani S, Baldi E, Giotti A, Gentilini P. Fat-storing cells as liver-specific pericytes. Spatial dynamics of agonist-stimulated intracellular calcium transients. *J Clin Invest* 1992; 90: 642-646
- 14 Pinzani M. Hepatic stellate (ITO) cells: expanding roles for a liver-specific pericyte. *J Hepatol* 1995; 22: 700-706
- 15 Kawada N, Tran-Thi TA, Klein H, Decker K. The contraction of hepatic stellate (Ito) cells stimulated with vasoactive substances. Possible involvement of endothelin 1 and nitric oxide in the regulation of the sinusoidal tonus. *Eur J Biochem* 1993; 213: 815-823
- 16 Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275: 2247-2250
- 17 Aycok RS, Seyer JM. Collagens of normal and cirrhotic human liver. *Connect Tissue Res* 1989; 23: 19-31
- 18 Bissell DM, Roulot D, George J. Transforming growth factor beta and the liver. *Hepatology* 2001; 34: 859-867
- 19 郝菁华, 王万忠, 朱菊人, 任万华, 石军, 韩国庆, 王书运, 谢英渤. 慢性乙型肝炎的肝脏微循环变化. *中华肝脏病杂志* 2001; 9: 275-284
- 20 王万祥, 寿乃廷. 肝门静脉侧支循环分流量的测定及其临床意义. *内蒙古医学院学报* 1996; 18: 58-60
- 21 Lebrech D, Moreau R. Pathogenesis of portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 309-311
- 22 王建彬, 王艳, 耿惠杰. 门静脉血流动力学与肝脏病理表现的相关性研究. *临床荟萃* 2006; 21: 1640-1642
- 23 Tamakuma S, Wada N, Ishiyama M, Suzuki H, Kanayama T. Relationship between hepatic hemodynamics and biliary pressure in dogs: its significance in clinical shock following biliary decompression. *Jpn J Surg* 1975; 5: 255-268
- 24 杨春敏, 毛高平, 朱明, 张秀荣, 张映辉. 乙醇对清醒兔Oddi括约肌运动功能的影响. *世界华人消化杂志* 2001; 9: 653-657
- 25 Li C, Xu Q. Mechanical stress-initiated signal transductions in vascular smooth muscle cells. *Cell Signal* 2000; 12: 435-445
- 26 冯元桢. 生物力学——运动、流动、应力和生长. 第1版. 成都: 四川教育出版社, 1993: 655-680
- 27 Cahill PA, Redmond EM, Sitzmann JV. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacol Ther* 2001; 89: 273-293
- 28 Ozaki T, Iizuka K, Suzuki M, Murakami T, Kitabatake A, Kawaguchi H. Threshold-dependent DNA synthesis by pure pressure in human aortic smooth muscle cells: Gialpha-dependent and -independent pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 256: 212-217
- 29 O'Callaghan CJ, Williams B. Mechanical strain-induced extracellular matrix production by human vascular smooth muscle cells: role of TGF-beta(1). *Hypertension* 2000; 36: 319-324
- 30 Saltis J, Agrotis A, Bobik A. TGF-beta 1 potentiates growth factor-stimulated proliferation of vascular smooth muscle cells in genetic hypertension. *Am J Physiol* 1992; 263: C420-C428
- 31 Roelofs J, Klein-Nulend J, Burger EH. Mechanical stimulation by intermittent hydrostatic compression promotes bone-specific gene expression in vitro. *J Biomech* 1995; 28: 1493-1503
- 32 Yasuda T, Kondo S, Homma T, Harris RC. Regulation of extracellular matrix by mechanical stress in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1996; 98: 1991-2000
- 33 Zhang M, Wang JJ, Chen YJ. Effects of mechanical pressure on intracellular calcium release channel and cytoskeletal structure in rabbit mandibular condylar chondrocytes. *Life Sci* 2006; 78: 2480-2487
- 34 Liu J, Liu T, Zheng Y, Zhao Z, Liu Y, Cheng H, Luo S, Chen Y. Early responses of osteoblast-like cells to different mechanical signals through various signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 348: 1167-1173
- 35 Miyazawa M, Torii T, Toshimitsu Y, Koyama I. Effect of mechanical stress imposition on co-culture of hepatic parenchymal and nonparenchymal cells: possibility of stimulating production of regenerating factor. *Transplant Proc* 2005; 37: 2398-2401
- 36 Goto T, Mikami KI, Miura K, Ohshima S, Yoneyama K, Nakane K, Watanabe D, Otaka M, Watanabe S. Mechanical stretch induces matrix metalloproteinase 1 production in human hepatic stellate cells. *Pathophysiology* 2004; 11: 153-158
- 37 Sakata R, Ueno T, Nakamura T, Ueno H, Sata M. Mechanical stretch induces TGF-beta synthesis in hepatic stellate cells. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 129-136
- 38 Watanabe S, Nagashio Y, Asaumi H, Nomiya Y, Taguchi M, Tashiro M, Kihara Y, Nakamura H, Otsuki M. Pressure activates rat pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;

- 287: G1175-G1181
- 39 Kawata Y, Mizukami Y, Fujii Z, Sakumura T, Yoshida K, Matsuzaki M. Applied pressure enhances cell proliferation through mitogen-activated protein kinase activation in mesangial cells. *J Biol Chem* 1998; 273: 16905-16912
- 40 Chiquet M. Regulation of extracellular matrix gene expression by mechanical stress. *Matrix Biol* 1999; 18: 417-426
- 41 Senoo H, Hata R. Extracellular matrix regulates and L-ascorbic acid 2-phosphate further modulates morphology, proliferation, and collagen synthesis of perisinusoidal stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 200: 999-1006
- 42 Kojima N, Sato M, Imai K, Miura M, Matano Y, Senoo H. Hepatic stellate cells (vitamin A-storing cells) change their cytoskeleton structure by extracellular matrix components through a signal transduction system. *Histochem Cell Biol* 1998; 110: 121-128

■同行评价

本文从生物力学的角度探讨肝纤维化机制, 有一定的新颖性和科学意义。

编辑 程剑侠 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

世界华人消化杂志电子杂志的开放存取出版

本刊讯 《世界华人消化杂志》采取开放存取出版方式, 自1995年起, 发表的文章可以在线免费阅读全文 (<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>). 自2003-04-15至2007-12-31, 电子版的点击次数为21762951, 平均每天点击12743次. 总下载次数280505, 平均每天下载164次. (世界胃肠病学杂志社 2008-01-08)

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志的同行评价

本刊讯 《世界华人消化杂志》对所有文章进行在线同行评价, 采用匿名方式. 通常每篇文章邀请2-3位专家审阅, 至少2人通过方可录用, 否则退稿. 每期最后一页致谢本期所有审稿人(含退稿). 文章等级评定: ○A级 ○B级 ○C级 ○D级 ○E级 ○不清楚. 其中A和B属于很好, C和D不算太好, E是很差, 还有一部分是不清楚.