

P38丝裂原活化蛋白激酶信号通路与肝星状细胞

马超, 马红

■背景资料

肝纤维化是近年来的研究热点之一, 目前认为肝星状细胞的活化增殖并分泌大量细胞外基质是肝纤维化发生的中心事件, 然而对于HSC细胞内的信号机制仍不太明了。

马超, 马红, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心 北京市 100050

作者贡献分布: 马超负责资料的搜集、整理及文章的撰写; 马红负责课题方向的选择及文章的审核。

通讯作者: 马红, 100050, 北京市, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心. mc820927@yahoo.com.cn

电话: 010-63138728

收稿日期: 2008-11-04 修回日期: 2008-12-06

接受日期: 2008-12-08 在线出版日期: 2009-01-08

P38 mitogen-activated protein kinase signal pathway and hepatic stellate cells

Chao Ma, Hong Ma

Chao Ma, Hong Ma, Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Correspondence to: Hong Ma, Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China. mc820927@yahoo.com.cn

Received: 2008-11-04 Revised: 2008-12-06

Accepted: 2008-12-08 Published online: 2009-01-08

Abstract

Mitogen-activated protein kinases (MAPKs) play a pivotal role in the transduction of extracellular signals to the nucleus, which results in numerous cellular responses, including proliferation, differentiation, and regulation of specific metabolic pathways. P38 MAPK is one of the MAPK-family groups. Hepatic stellate cells (HSCs) are the main effector cells in the occurrence of liver fibrosis, so this review describes P38 MAPK signal pathway and its role in HSCs.

Key Words: P38; Mitogen-activated protein kinase; Signal; Hepatic stellate cell

Ma C, Ma H. P38 mitogen-activated protein kinase signal pathway and hepatic stellate cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(1): 68-73

摘要

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是生物体内重要的信号转导系统之一, 是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 在细

胞的生长、发育、分化等方面发挥重要作用, P38丝裂原活化蛋白激酶(P38 MAPK)是其中的一个亚类。肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是肝纤维化形成过程中主要的效应细胞, 本文主要讨论P38 MAPK信号通路及其在肝星状细胞中发挥的作用。

关键词: P38; 丝裂原活化蛋白激酶; 信号; 肝星状细胞

马超, 马红. P38丝裂原活化蛋白激酶信号通路与肝星状细胞. *世界华人消化杂志* 2009; 17(1): 68-73

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/68.asp>

0 引言

肝星状细胞在肝纤维化形成过程中居核心地位^[1-2], 他的激活、增殖、并合成、分泌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)等多种物质, 使ECM合成与降解失衡, 在肝脏内过度沉积, 肝脏结构改变, 导致肝纤维化^[3-4]。MAPK是细胞内主要的信号传递系统之一, 介导细胞内的多种生物学反应, 他主要包括细胞外调节激酶(extracellular signal regulated protein kinase, ERK), P38和c-Jun氨基末端激酶(JNK)/应激活化蛋白激酶(SAPK)、ERK5几个亚族, P38 MAPK是其中重要的一员, 在炎症、细胞应激、凋亡、细胞周期和生长等多种生理和病理过程中起重要作用^[5-6], 现就P38 MAPK信号通路及其在HSC中的作用作一综述。

1 P38 MAPK的组成

1993年Brewster *et al*^[7]在研究高渗环境对真菌的影响时发现了一种由360个氨基酸残基组成的分子量38 kDa的蛋白, 与已发现的JNK同属SAPK, 这就是P38 MAPK。哺乳动物P38 MAPK包括四种亚型 α , β , γ 和 δ , 其60%氨基酸序列是相同的, 但有着不同的表型及底物特异性。P38 α 、P38 β 分布广泛, P38 γ 主要存在于骨骼肌, P38 δ 主要在睾丸、胰腺、肾、小肠等器官表达^[8]。P38 MAPK可被细胞外的多种应激刺激(包括炎症因

■同行评议者

高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝病科

子、紫外线、高渗、细胞毒物质等)激活^[9], 活化后的P38 MAPK调控下游多种酶及转录因子的基因表达活性, 进而调节细胞的功能。

2 P38 MAPK信号通路的活化

MAPK信号转导途径的激活是典型的三级酶促级联反应: MAPKKK(MAPK激酶的激酶)→MAPKK(MAPK激酶)→MAPK^[10]。P38 MAPK信号途径作为其中的一个亚类, 激活途径也相似。P38 MAPK的激活因子先激活上游的MAPKKK(包括MLK3、DLK、TAK等), 转而激活MKK3/MKK6, 磷酸化P38 MAPK 180位苏氨酸残基和182位酪氨酸残基^[11], 从而使P38 MAPK活化。虽然MKK4也可以激活P38 MAPK, 但没有特异性, 因为他也可以激活JNK, 而MKK3/MKK6则可特异性激活P38 MAPK^[12]。激活后的P38 MAPK可以调控下游多种酶及转录因子的基因表达活性^[13-14], 如MAPKAP2、ATF2、ELK1、MAX、ETS1、SAP1等, 进而调节细胞的生理功能^[15-16]。目前关于MAPKKK如何通过MKK激活P38激酶还不清楚, 仍需进一步的研究。

3 P38 MAPK信号通路的功能

P38 MAPK信号通路参与了细胞的生长发育及细胞间功能同步等多种生理过程, 与炎症及细胞周期调控密切相关。

有研究显示炎症刺激可激活P38 MAPK, 而P38 MAPK也可以调节TNF、IL-1、IL-6等致炎因子与IL-12等抗炎因子的生成, 影响生物体内致炎与抗炎因素的平衡, 从而决定炎症的进程^[17-18]。Smolen *et al*^[19]发现选择性阻断TNF、IL-1、IL-6等炎症因子, 可以阻止类风湿性关节炎患者关节炎症的进展和关节结构破坏, 提示P38 MAPK与类风湿性关节炎有密切的关系^[20-21]。Dong *et al*^[22]研究P38 MAPK与心肺分流术(CPB)后肺的炎症反应的关系, 将成年♂SD大鼠随机分为对照组、手术组和SB预处理手术组(SB203580是P38 MAPK的特异性抑制剂), 在实验的不同时间点观察检测指标, 发现SB预处理的大鼠手术后肺的炎症反应减轻, P38 MAPK信号通路可上调TNF- α 、IL-1等致炎因子的表达, 说明P38 MAPK信号通路介导CPB术后肺的炎症反应, 提示P38 MAPK在炎症反应的调节中起重要作用。

P38 MAPK信号通路也参与对细胞凋亡的

调节^[23]。同型半胱氨酸50 $\mu\text{mol}/(\text{L}\cdot 24\text{ h})$ 作用于肾小球膜细胞, 采用TUNEL和ssDNA法观测到细胞凋亡的增加, 细胞活性氧簇(ROS)含量也增加。同型半胱氨酸50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 作用20 min时细胞内P38 MAPK活性增强至最高, 而N-乙酰半胱氨酸与过氧化氢酶能减弱P38 MAPK的活性, 说明氧化应激起介导作用。研究者还发现乙酰半胱氨酸、过氧化氢酶和SB203580可抵消同型半胱氨酸诱导的凋亡效应, 提示同型半胱氨酸依赖氧化应激激活P38 MAPK信号通路促进肾小球膜细胞的凋亡^[24]。同样有研究发现局部应用P38 MAPK抑制剂可以减弱烧伤创面上皮细胞的凋亡^[25], 证明P38 MAPK在调节细胞凋亡中发挥作用。而此作用有可能是P38 MAPK活化后通过影响凋亡相关基因的表达实现的, 有待进一步的研究。

4 P38丝裂原活化蛋白激酶与HSC

肝星状细胞是肝纤维化的主要效应细胞^[26-27], 在各种因素作用下, 肝细胞、Kupffer细胞、内皮细胞和星状细胞自身可产生多种细胞因子与活化产物等, 这些因子可以通过各种信号通路调节HSC的功能^[28], 体外的环境刺激及药物等也可通过一定的信号通路调节HSC的功能, 在这些信号通路中P38 MAPK是其中重要的一条。

Schnabl *et al*^[29]利用从SD大鼠分离的HSC研究阻断TAK1/JNK和P38 MAPK信号通路后对其的影响。分离培养1 d的为静息态细胞, 培养5 d的可视为活化的星状细胞, 分别用表达TAK1的腺病毒载体、JNK的特异性阻断剂SP600125阻断JNK通路, P38 MAPK的特异性阻断剂SB203580阻断P38 MAPK信号通路。观察发现阻断TAK1/JNK和P38 MAPK可以降低静息HSC α -SMA蛋白的表达, 而对活化HSC基本没有影响。研究还发现阻断P38 MAPK可减少 $\alpha 1(\text{I})$ 型胶原mRNA的表达, 但促进HSC的增殖, 而阻断TAK1/JNK则起相反的作用。由此我们可以看出活化的P38 MAPK信号通路有抑制HSC增殖、增加胶原生成的功能。P38 MAPK对细胞周期有调节作用^[30], 有研究显示他可以抑制细胞周期蛋白D1的基因转录和蛋白合成, 这也可能是其抑制细胞增殖的原因之一。

4.1 P38 MAPK通路调节转化生长因子对HSC的作用 已经证实转化生长因子(TGF)是刺激HSC分泌ECM作用最强的细胞因子之一, TGF β 由Kupffer细胞、窦状内皮细胞、胆管上皮细胞、

■研发前沿

目前对于HSC中的信号转导, 研究较多的是各类促纤维化因子独立的信号系统, 期望能通过对特异信号的干预达到阻止其作用的目的, 然而对各类细胞因子间存在的共同信号通路及各细胞因子间与信号通路间的相互影响了解较少, 仍需要更深入的研究。

■相关报道

肝星状细胞内的信号转导, MAPK占重要地位, 除P38 MAPK外, 他的其余亚族JNK、ERK、ERK5在其中也发挥着重要作用, 阅读相关文献可以更全面了解MAPK在HSC中的作用。

■创新盘点

本篇文章主要选取了P38 MAPK这一条通路,介绍其对HSC的调节作用,并发现各细胞因子间此通路普遍发挥作用,调节HSC细胞外基质的分泌,这对于了解此通路在肝纤维化中机制的作用有积极意义。

肝细胞和HSC等多种细胞所分泌,是肝内主要的纤维生成因子^[31]。Smad信号蛋白通路是TGF β 比较经典的信号转导通路^[32-33],然而近年的研究结果发现P38 MAPK在TGF β 介导的HSC效应中也发挥着重要的作用。曾有报道表明在培养的肌成纤维细胞(HSC转化而来)中,TGF β 可先激活P38 MAPK通路,然后进一步导致Smad3交联区磷酸化,促使Smad3和Smad4异体复合物形成并移位核内,结合到PAI-1启动子促进基因的表达^[34]。Tsukada *et al*^[35]发现5 μ g/L TGF β 作用HSC后,采用Western blot方法于60 min和120 min检测到P38 MAPK蛋白的表达(包含磷酸化蛋白),而用P38 MAPK的特异性阻断剂SB203580预孵育1 h,则可以阻断TGF β 诱导的P38 MAPK蛋白活性。他们还用转导了Ad5smad7的HSC,以阻断Smad信号通路,然后用TGF β 作用2 h,发现阻断Smad信号通路并不影响基础的和TGF β 诱导的P38 MAPK活性。同样地,阻断P38 MAPK也不影响Smad信号通路,说明P38 MAPK是TGF β 在HSC内可独立于Smad信号之外。研究者进一步研究了P38在调节HSC α 1(I)胶原基因表达中的作用,他们发现阻断P38 MAPK或Smad均可降低培养活化的和TGF β 诱导活化的HSC α 1(I)胶原基因的表达,而同时抑制两条通路则 α 1(I)胶原基因的表达几乎完全被阻断,P38既独立调节HSC α 1(I)胶原基因表达又与Smad有协同作用。此项研究还发现增加HSC α 1(I)胶原 mRNA稳定性是由P38 MAPK介导的。Varela-Rey *et al*^[36]也报道在CFSC-2GHSC系,TGF β 增加了P38 MAPK磷酸化作用,而SB203580可抑制TGF β 诱导的胶原mRNA产生。另外P38 MAPK信号通路对HSC基质金属蛋白酶的表达也有影响,Lechuga *et al*^[37]发现TGF β 在诱导 α 1(I)胶原mRNA表达的同时会引起MMP13 mRNA水平的急速降低,发生在TGF β 作用后6 h之内,并且伴随着MMP13基因转录的双倍增加和mRNA半衰期的5倍降低,之后MMP13 mRNA水平增加,至48 h达最大值。研究者同时研究了P38 MAPK蛋白在MMP13 mRNA水平上调中的作用,发现TGF β 能快速诱导P38 MAPK的活性,在5 min达最大,30 min后则低于对照值。TGF β 与SB203580的孵育实验显示阻断P38 MAPK虽然对MMP13 mRNA的基础表达没有影响,却能显著抑制TGF β 的诱导作用,不过对MMP13的蛋白表达没有抑制作用。以上研究揭示在TGF β 对HSC的调节作用中,P38 MAPK

信号通路发挥着重要的作用。

4.2 P38 MAPK通路调节瘦素对HSC的作用 瘦素在肝纤维化形成过程中也发挥了重要的作用^[38-39]。Cao *et al*^[40]研究瘦素诱导人HSC细胞系LX-2表达TIMP1的分子机制时发现,瘦素可磷酸化P38 MAPK蛋白并且呈剂量和时间依赖性。瘦素浓度达75 μ g/L时效应最明显,而在此浓度作用下2 h到24 h活性达峰值,约为对照组的3.6倍。进一步给予LX-2细胞JAK抑制剂AG490(50 μ mol/L)、过氧化氢酶(1000 units/mL)、SB203580(20 μ mol/L)或负性P38 MAPK突变体,发现均可抑制P38 MAPK的活性,但ERK抑制剂PD098059没有此效应,说明JAK和过氧化氢参与瘦素诱导的LX-2细胞内P38 MAPK途径的活化。抑制P38 MAPK通路也能抑制LX-2细胞瘦素诱导的TIMP1 mRNA的表达。研究者认为瘦素与受体结合,通过JAK途径诱发过氧化氢(H₂O₂)产生,进而诱导过氧化氢依赖的P38 MAPK的活化,活化的P38 MAPK参与对LX-2细胞TIMP1 mRNA的调节,他可以增加TIMP1 mRNA的稳定性,但对其基因启动子没有影响。瘦素对TIMP1基因启动子的调节作用由JAK-STAT、JAK-H₂O₂-ERK信号通路完成。瘦素对LX-2细胞MMP1、 α 1(I)胶原基因表达的信号途径与此相似,P38 MAPK蛋白主要调节基因的稳定性^[41]。Cao *et al*^[42]应用DLPC(双亚麻油酸磷脂胆碱)和SAME(腺苷甲硫氨酸)就是通过抑制H₂O₂介导的ERK与P38 MAPK通路,完全抑制了瘦素或menadione诱导的LX-2细胞 α 1(I)胶原基因表达,相似的也可以下调TIMP1基因表达^[43],为肝纤维化的治疗提供了可能的途径。

4.3 P38 MAPK通路调节血小板源性生长因子对HSC的作用 血小板源性生长因子(PDGF)是强大的促细胞分裂剂,是体内主要的促纤维化因子^[44-45]。现已发现4种亚型,且在HSC均有表达^[46]。Adachi *et al*^[47]研究了PDGF诱导HSC增殖效应及NAD(P)H氧化酶在其中的作用和信号机制。所用细胞来自LI-90细胞系和6周龄♀BALB/c小鼠分离的原代HSC。研究发现应用5、10、20 μ g/L PDGF-BB作用HSC24 h,与未受刺激的对照组相比,PDGF-BB可呈剂量依赖性促进LI-90细胞增殖,细胞数量明显增加,用Mn-TBAP(可清除细胞内的活性氧)预处理LI-90细胞30 min,发现可以明显抑制PDGF-BB的促增殖效应,且有剂量依赖性。研究中观察到PDGF-BB诱导星状细胞内表达NAD(P)H氧化酶,抑制该酶则抑

制了PDGF-BB的促增殖效应, 表明NAD(P)H氧化酶在PDGF-BB诱导HSC增殖中的重要作用. 研究者进一步分析了PDGF-BB的作用机制, ERK和P38 MAPK蛋白均被活化, 然而ERK抑制剂PD98059(25 μ M/L)、P38 MAPK抑制剂SB203580(25 μ M/L)预处理LI-90细胞1 h, 发现SB203580组的抑制增殖效应明显强于PD98059组. 抑制NAD(P)H氧化酶可抑制P38 MAPK活化, 但对ERK无影响, H_2O_2 与PDGF-BB共同孵育, 能抵消对P38 MAPK的抑制作用. 以上研究说明PDGF-BB可诱导HSC细胞NAD(P)H氧化酶的表达, 并生成活性氧进而通过P38 MAPK信号通路发挥促进HSC增殖的作用. 有趣的是Tangkijvanich *et al*^[48]曾发现PDGF-BB能促进肝肌成纤维细胞的迁移增殖, 并且诱导P38 MAPK及其下游效应分子的活化, 他们得出结论肌成纤维细胞的迁移由PDGF-BB通过P38 MAPK信号通路介导, 然而其增殖效应却由ERK介导而非P38 MAPK信号通路. 最近也有报道PDGF-D对体外培养的HSC和肝成纤维细胞有促有丝分裂与纤维生成作用, 并且检测到包括P38 MAPK在内的信号蛋白的活化, 但对P38 MAPK在其中发挥的作用未进行深入研究^[49].

4.4 P38 MAPK通路调节其他因素对HSC的作用 Varela-Rey *et al*^[36]用10 μ g/L TNF α 作用于CFSC-2GHSC 24 h, Western blot检测发现TNF α 降低P38 MAPK磷酸化水平, 并且此作用是依赖A-Smase的. 抑制P38 MAPK可抑制 α 1(I)型胶原mRNA的表达, 单用SB203580即可观察到, 若与TNF α 联用, 相比对照组可抑制80% α 1(I)型胶原mRNA的表达. Marra *et al*^[50]研究人HSC内CCL2(单核细胞趋化蛋白1)表达的信号机制, 用SB203580抑制P38 MAPK通路, 可阻断IL-1(20 μ g/L)、或TNF α (100 μ g/L)诱导的CCL2的基因与蛋白表达.

有研究表明Halofuginone(HAL)200 μ M可抑制HSCCFSC-2G的增殖和迁移, 上调MMP-3和MMP-13的表达, 2-3倍增加间质胶原酶的活性, 降低 α 1(I)原胶原和MMP-2的转录水平, 深入研究其作用机制, 发现P38 MAPK和NF- κ B信号途径被激活, 并且HAL对MMP-13的调节作用可被SB203580和MG132(抑制NF- κ B)所阻断, 而抑制其他通路对其没有影响, 说明是这两条信号通路介导了HAL对星状细胞的效应^[51].

5 结论

P38 MAPK信号通路参与了对星状细胞的活化

增殖、迁移, 合成胶原、MMP、TIMP等多种生物学功能的调节. 不同的细胞因子或环境刺激及药物通过此通路可能产生不同的作用. P38 MAPK也可能与细胞内其他的信号通路产生交叉, 使作用机制更趋复杂, 在此我们主要探讨了P38 MAPK通路在HSC中发挥的作用. 目前人们对P38 MAPK的兴趣日渐增加, 但对其的认识仍有待深入. 研究P38 MAPK在调节HSC功能中的作用对于阐明肝纤维化的发病机制, 找到合适的防治肝纤维化的方法有着积极意义.

6 参考文献

- 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
- Sato M, Suzuki S, Senoo H. Hepatic stellate Sato M, Suzuki S, Senoo H. Hepatic stellate cells: unique characteristics in cell biology and phenotype. *Cell Struct Funct* 2003; 28: 105-112
- Wells RG. Cellular sources of extracellular matrix in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 759-768, viii
- Tsukada S, Parsons CJ, Rippe RA. Mechanisms of liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 33-60
- Brown MD, Sacks DB. Compartmentalised MAPK pathways. *Handb Exp Pharmacol* 2008; : 205-235
- Aouadi M, Binetruy B, Caron L, Le Marchand-Brustel Y, Bost F. Role of MAPKs in development and differentiation: lessons from knockout mice. *Biochimie* 2006; 88: 1091-1098
- Brewster JL, de Valoir T, Dwyer ND, Winter E, Gustin MC. An osmosensing signal transduction pathway in yeast. *Science* 1993; 259: 1760-1763
- Cuenda A, Rousseau S. p38 MAP-kinases pathway regulation, function and role in human diseases. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 1358-1375
- Kyriakis JM, Avruch J. Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. *Physiol Rev* 2001; 81: 807-869
- Widmann C, Gibson S, Jarpe MB, Johnson GL. Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human. *Physiol Rev* 1999; 79: 143-180
- Raingeaud J, Gupta S, Rogers JS, Dickens M, Han J, Ulevitch RJ, Davis RJ. Pro-inflammatory cytokines and environmental stress cause p38 mitogen-activated protein kinase activation by dual phosphorylation on tyrosine and threonine. *J Biol Chem* 1995; 270: 7420-7426
- Raingeaud J, Whitmarsh AJ, Barrett T, Dérizard B, Davis RJ. MKK3- and MKK6-regulated gene expression is mediated by the p38 mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 1247-1255
- Rouse J, Cohen P, Trigon S, Morange M, Alonso-Llamazares A, Zamanillo D, Hunt T, Nebreda AR. A novel kinase cascade triggered by stress and heat shock that stimulates MAPKAP kinase-2 and phosphorylation of the small heat shock proteins. *Cell* 1994; 78: 1027-1037
- Zervos AS, Faccio L, Gatto JP, Kyriakis JM, Brent R. Mxi2, a mitogen-activated protein kinase that

■应用要点

干预肝星状细胞内的某些信号转导通路, 可能会达到阻止HSC的异常功能, 阻止肝纤维化的发展. 此文对于阐明肝星状细胞在肝纤维化的发病中的信号机制具有实际意义.

同行评价

本文系统介绍了P38 MAPK信号通路在肝星状细胞生物学作用的调节功能,对于阐明肝星状细胞在肝纤维化的发病机制具有实际意义。

- recognizes and phosphorylates Max protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 10531-10534
- 15 Engel FB, Schebesta M, Duong MT, Lu G, Ren S, Madwed JB, Jiang H, Wang Y, Keating MT. p38 MAP kinase inhibition enables proliferation of adult mammalian cardiomyocytes. *Genes Dev* 2005; 19: 1175-1187
- 16 de Angelis L, Zhao J, Andreucci JJ, Olson EN, Cossu G, McDermott JC. Regulation of vertebrate myotome development by the p38 MAP kinase-MEF2 signaling pathway. *Dev Biol* 2005; 283: 171-179
- 17 Schindler JF, Monahan JB, Smith WG. p38 pathway kinases as anti-inflammatory drug targets. *J Dent Res* 2007; 86: 800-811
- 18 Kumar S, Boehm J, Lee JC. p38 MAP kinases: key signalling molecules as therapeutic targets for inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 717-726
- 19 Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 473-488
- 20 Ralph JA, Morand EF. MAPK phosphatases as novel targets for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Ther Targets* 2008; 12: 795-808
- 21 Schett G, Zwerina J, Firestein G. The p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 909-916
- 22 Dong X, Liu Y, Du M, Wang Q, Yu CT, Fan X. P38 mitogen-activated protein kinase inhibition attenuates pulmonary inflammatory response in a rat cardiopulmonary bypass model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 77-84
- 23 Dhingra S, Sharma AK, Singla DK, Singal PK. p38 and ERK1/2 MAPKs mediate the interplay of TNF-alpha and IL-10 in regulating oxidative stress and cardiac myocyte apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H3524-H3531
- 24 Shastry S, Ingram AJ, Scholey JW, James LR. Homocysteine induces mesangial cell apoptosis via activation of p38-mitogen-activated protein kinase. *Kidney Int* 2007; 71: 304-311
- 25 Ipaktchi K, Mattar A, Niederbichler AD, Hoesel LM, Hemmila MR, Su GL, Remick DG, Wang SC, Arbabi S. Topical P38 MAPK inhibition reduces dermal inflammation and epithelial apoptosis in burn wounds. *Shock* 2006; 26: 201-209
- 26 Friedman SL. Hepatic fibrosis-Overview. *Toxicology* 2008; 254: 120-129
- 27 Li JT, Liao ZX, Ping J, Xu D, Wang H. Molecular mechanism of hepatic stellate cell activation and antifibrotic therapeutic strategies. *J Gastroenterol* 2008; 43: 419-428
- 28 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: 1037-1043
- 29 Schnabl B, Bradham CA, Bennett BL, Manning AM, Stefanovic B, Brenner DA. TAK1/JNK and p38 have opposite effects on rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 2001; 34: 953-963
- 30 Kiyono T. Molecular mechanisms of cellular senescence and immortalization of human cells. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 1623-1637
- 31 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
- 32 Liu X, Hu H, Yin JQ. Therapeutic strategies against TGF-beta signaling pathway in hepatic fibrosis. *Liver Int* 2006; 26: 8-22
- 33 Pinzani M, Marra F. Cytokine receptors and signaling in hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 397-416
- 34 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
- 35 Tsukada S, Westwick JK, Ikejima K, Sato N, Rippe RA. SMAD and p38 MAPK signaling pathways independently regulate alpha1(I) collagen gene expression in unstimulated and transforming growth factor-beta-stimulated hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 10055-10064
- 36 Varela-Rey M, Montiel-Duarte C, Osés-Prieto JA, López-Zabalza MJ, Jaffrèzou JP, Rojkind M, Iraburu MJ. p38 MAPK mediates the regulation of alpha1(I) procollagen mRNA levels by TNF-alpha and TGF-beta in a cell line of rat hepatic stellate cells(1). *FEBS Lett* 2002; 528: 133-138
- 37 Lechuga CG, Hernández-Nazara ZH, Domínguez Rosales JA, Morris ER, Rincón AR, Rivas-Estilla AM, Esteban-Gamboa A, Rojkind M. TGF-beta1 modulates matrix metalloproteinase-13 expression in hepatic stellate cells by complex mechanisms involving P38 MAPK, PI3-kinase, AKT, and p70S6k. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G974-G987
- 38 Ikejima K, Okumura K, Kon K, Takei Y, Sato N. Role of adipocytokines in hepatic fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 Suppl 1: S87-S92
- 39 Bethanis SK, Theocharis SE. Leptin in the field of hepatic fibrosis: a pivotal or an incidental player? *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1685-1696
- 40 Cao Q, Mak KM, Ren C, Lieber CS. Leptin stimulates tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human hepatic stellate cells: respective roles of the JAK/STAT and JAK-mediated H₂O₂-dependant MAPK pathways. *J Biol Chem* 2004; 279: 4292-4304
- 41 Cao Q, Mak KM, Lieber CS. Leptin represses matrix metalloproteinase-1 gene expression in LX2 human hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2007; 46: 124-133
- 42 Cao Q, Mak KM, Lieber CS. DLPC and SAME prevent alpha1(I) collagen mRNA up-regulation in human hepatic stellate cells, whether caused by leptin or menadione. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 350: 50-55
- 43 Cao Q, Mak KM, Lieber CS. DLPC and SAME combined prevent leptin-stimulated TIMP-1 production in LX-2 human hepatic stellate cells by inhibiting HO-mediated signal transduction. *Liver Int* 2006; 26: 221-231
- 44 Czochra P, Klopke B, Meyer E, Herkel J, Garcia-Lazaro JF, Thieringer F, Schirmacher P, Biesterfeld S, Galle PR, Lohse AW, Kanzler S. Liver fibrosis induced by hepatic overexpression of PDGF-B in transgenic mice. *J Hepatol* 2006; 45: 419-428
- 45 Novosyadlyy R, Dudas J, Pannem R, Ramadori G, Scharf JG. Crosstalk between PDGF and IGF-I receptors in rat liver myofibroblasts: implication for liver fibrogenesis. *Lab Invest* 2006; 86: 710-723
- 46 Breitkopf K, Roeyen C, Sawitza I, Wickert L, Floege J, Gressner AM. Expression patterns of PDGF-A, -B, -C and -D and the PDGF-receptors alpha and beta in activated rat hepatic stellate cells (HSC). *Cytokine*

- 2005; 31: 349-357
- 47 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
- 48 Tangkijvanich P, Santiskulvong C, Melton AC, Rozengurt E, Yee HF Jr. p38 MAP kinase mediates platelet-derived growth factor-stimulated migration of hepatic myofibroblasts. *J Cell Physiol* 2002; 191: 351-361
- 49 Borkham-Kamphorst E, van Roeyen CR, Ostendorf T, Floege J, Gressner AM, Weiskirchen R. Pro-fibrogenic potential of PDGF-D in liver fibrosis. *J Hepatol* 2007; 46: 1064-1074
- 50 Marra F, Delogu W, Petrai I, Pastacaldi S, Bonacchi A, Efsen E, Aleffi S, Bertolani C, Pinzani M, Gentilini P. Differential requirement of members of the MAPK family for CCL2 expression by hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G18-G26
- 51 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

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文本代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将修改后的稿件及光盘寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录. (常务副总编辑: 张海宁 2009-01-08)