

Rho蛋白与肝星状细胞

周雯, 杨玲, 胡胜军

周雯, 杨玲, 胡胜军, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430022
国家自然科学基金资助项目, No. 30500658
作者贡献分布: 本文综述由周雯、杨玲及胡胜军完成; 杨玲审校.
通讯作者: 杨玲, 副教授, 430022, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科. yang_lng@yahoo.com.cn
电话: 027-85726113
收稿日期: 2009-05-22 修回日期: 2009-07-10
接受日期: 2009-07-13 在线出版日期: 2009-08-28

Rho proteins and hepatic stellate cells

Wen Zhou, Ling Yang, Sheng-Jun Hu

Wen Zhou, Ling Yang, Sheng-Jun Hu, Department of Gastroenterology, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30500658
Correspondence to: Ling yang, Department of Gastroenterology, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China. yang_lng@yahoo.com.cn
Received: 2009-05-22 Revised: 2009-07-10
Accepted: 2009-07-13 Published online: 2009-08-28

Abstract

The Rho family small GTPases can act as molecular switches in eukaryotic signal transduction and exert diverse biological effects through a variety of downstream effector proteins. The actin cytoskeleton is important in maintaining cell shape, mediating many important biological functions in eukaryotic cells and controlling cell contraction, movement and survival. Hepatic stellate cells (HSCs) activation plays a key role in the formation of liver fibrosis and the regulation of portal blood flow. Rho proteins can direct activation-associated changes in HSC morphology via regulation of the actin cytoskeleton. In this article, we will review the mechanisms underlying the roles of Rho family small GTPases in regulating actin cytoskeleton remodeling and cell contractility, movement and survival in HSC cells. Furthermore, we explore the possibility that the Rho family small GTPase-associated signal pathway is used as a new target for treating hepatic fibrosis and portal hypertension.

Key Words: Actin cytoskeleton; Hepatic stellate cells; Contractility; Movement

Zhou W, Yang L, Hu SJ. Rho proteins and hepatic stellate cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(24): 2469-2473

摘要

小G蛋白Rho家族是一类能结合GTP的蛋白质, 在细胞信号传导通路中发挥着“分子开关”的作用, 能通过下游蛋白产生多种生物学效应. 肌动蛋白细胞骨架是维持细胞形态, 介导真核细胞必需的生物学功能的重要结构, 参与细胞收缩、迁移和生存等多个过程. 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)是肝纤维化形成过程和调节门脉血流的关键细胞, 其肌动蛋白细胞骨架的变化反映了HSCs的活化状态. 故本文重点介绍Rho家族在对HSCs的肌动蛋白细胞骨架重构、细胞收缩、迁移及生存方面的调控机制, 进而探讨对Rho家族及其信号途径的调控是否能成为抗门脉高压和肝纤维化治疗的新靶点.

关键词: 肌动蛋白细胞骨架; 肝星状细胞; 收缩; 游走

周雯, 杨玲, 胡胜军. Rho蛋白与肝星状细胞. 世界华人消化杂志 2009; 17(24): 2469-2473
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2469.asp>

0 引言

Rho GTP酶家族是Ras超家族的成员, 是一类能结合GTP的蛋白质, 并能通过其下游效应蛋白介导发挥多种生物学效应, 在真核细胞的信号传递过程中发挥分子开关(molecular switches)的作用. 该家族成员众多, 其中重要的有Rho、Rac、Cdc42这3个亚家族, 这些小分子的G蛋白具有GTP酶的活性, 在细胞的信号转导通路中起重要作用: 主要调节细胞骨架结构, 参与细胞收缩、运动、增殖、凋亡等过程^[1]. 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)是肝纤维化发生发展的关键细胞^[2]. 当HSCs受到氧化应激、炎症介质、细胞因子和细胞外基质的改变等刺激后发生表型转换, 活化为肌成纤维样细胞(myofibroblast-

■背景资料

Rho蛋白是Ras超家族成员, 在真核细胞的信号传递过程中发挥分子开关的作用. 肝星状细胞(HSCs)是肝纤维化发生发展过程中的关键细胞. Rho蛋白能通过其下游靶分子介导各种生物学效应, 参与HSCs收缩、迁移和生存等过程, 进而影响肝纤维化的形成与发展.

■同行评议者

王蒙, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科; 张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系

■研发前沿

本文大致介绍Rho蛋白介导的HSCs收缩、迁移和生存过程,也总结了近年来国内外专家学者在研究逆转肝纤维化中对Rho蛋白介导途径所取得的成果,尤其是在收缩和迁移过程,但目前仅针对HSCs的生存机制尚不十分明确,且Rho蛋白信号通路与其他通路的交叉调节也不清楚。

■相关报道

Laleman *et al*在体外利用应力松弛胶原晶格收缩模型观察HSCs收缩程度,结果表明Rho激酶抑制剂Y-27632和PKC抑制剂staurosporin能剂量依赖性的减少HSCs收缩力;Choi *et al*利用Rac转基因鼠研究发现,Rac能持续活化HSCs并加剧肝损伤和纤维化,其机制也与Rac活化NADPH氧化酶产生生活性氧成分相关,并提示Rac能作为治疗肝纤维化的一个靶点。

like cell),此过程中细胞形态改变,胞质内脂滴丢失,细胞收缩性增加,并表达 α -平滑肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA),转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)等多种细胞因子及其受体,细胞大量增殖,合成细胞外基质(extracellular matrix, ECM),最终造成ECM的大量沉积,导致肝纤维化。在整个活化过程中,HSCs在细胞学上的变化主要表现为细胞骨架的改变,进而使HSCs发生形态转化,收缩性、迁移及生存能力的改变。

1 细胞骨架与Rho蛋白

细胞骨架(cytoskeleton)是真核细胞中的蛋白质纤维网络结构,具有支撑和维持细胞形态,参与细胞运动、细胞物质运输等多种重要的生命活动。细胞骨架主要由微丝、微管和中间丝构成,微丝和微管主要起支撑和运动的功能,中间丝在不同细胞中的成分变化较大,主要是使细胞具有张力和抗剪切力。肌动蛋白是微丝的结构成分,单聚体的肌动蛋白外观呈哑铃状,称为球状肌动蛋白(G-actin),后者形成多聚体成为微丝则称为纤维状肌动蛋白(F-actin)。微丝能形成应力纤维和黏着斑等结构,使细胞与ECM黏附产生细胞形态改变、迁移运动等能力。微管是具有极性的细胞骨架,能维持细胞形态,保持细胞趋化性,并参与形成纺锤体调节细胞增殖分裂等。

小G蛋白Rho家族是一类能结合GTP的蛋白质,在细胞信号传导通路中发挥着“分子开关”的作用,当与GTP结合时呈激活状态,与GDP结合时呈失活状态。Rho小G蛋白活性的转化主要受鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factors, GEFs)、GTPase活化蛋白(GTPase-activating proteins, GAPs)及鸟嘌呤核苷酸解离抑制剂(guanine nucleotide dissociation inhibitors, GDIs)调节。当Rho小G蛋白与GTP结合呈激活状态时,可作用于其下游靶蛋白发挥各种作用,其中主要是对细胞骨架的调节。也有很多实验数据显示Rho蛋白也参与转录调节^[1]。目前,Rho、Rac和Cdc42是研究最多的Rho家族成员。

2 Rho蛋白调节细胞收缩力

HSCs在肝脏疾病的病理生理发展过程中起重要作用。大量研究显示,在组织水平上,HSCs的收缩能驱动肝纤维化瘢痕收缩,进而调节肝血窦血流,构成了门脉高压的病理生理基础^[3-6],细

胞水平上,HSCs收缩张力的产生参与调节其形态、迁移及增殖等^[7]。因此,对HSCs收缩力产生机制的研究成为探讨肝脏疾病进行性发展的关键问题。

在平滑肌细胞中,20 kDa的肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC/LC20)磷酸化水平是决定其收缩力的主要因素。而MLC磷酸化水平又受到肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)和肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)的双重调节。MLCK的活性依赖于 Ca^{2+} -钙调蛋白(Ca^{2+} -calmodulin),参与细胞内 Ca^{2+} 水平增加进而产生收缩;MLCP主要由 Ca^{2+} 非依赖性(Ca^{2+} -independent)的PKC或Rho激酶(ROCK)调节。Rho被其上游信号活化后激活下游靶分子ROCK,从而介导一系列下游分子磷酸化/脱磷酸化过程。MLCP是Rho/ROCK信号途径的底物之一,他能接受ROCK的活化信号发生磷酸化使自身失活,失活的MLCP不能使活化的MLC脱磷酸化,导致细胞质内磷酸化的MLC水平增多,肌动肌球蛋白交联增加进而加强收缩,这种使MLC磷酸化和平滑肌细胞收缩进一步增强的现象称为“钙敏化”(Ca^{2+} sensitization)^[8]。而非平滑肌细胞收缩产生过程类似于平滑肌细胞,但是近些年通过使用抑制剂观察对HSCs收缩力影响的研究表明, Ca^{2+} 非依赖性途径在收缩产生过程中有不可忽视的作用^[9]。Laleman *et al*^[9]在体外利用应力松弛胶原晶格收缩模型(the stress-relaxed collagen lattice contraction model)观察HSCs收缩程度,结果表明Rho激酶抑制剂Y-27632和PKC抑制剂staurosporin能剂量依赖性的减少HSCs收缩力。Melton *et al*^[10]在研究中发现,内皮素-1(endothelin-1)刺激诱导收缩力的产生主要与 Ca^{2+} 非依赖性的Rho激酶途径有关,Y-27632能抑制内皮素-1引发的收缩效应。血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)也是通过Rho激酶介导的 Ca^{2+} 非依赖性途径诱导HSCs收缩^[11]。

3 Rho蛋白调节细胞迁移

细胞迁移参与组织胚胎生长发育、组织损伤修复、炎症反应和肿瘤转移等多种生理病理过程。在肝纤维化的发生发展进程中,损伤的肝细胞释放炎症介质,如血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF),单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein 1),Ang II等诱导HSCs趋化迁移至炎症活化区域,并分泌胶

原蛋白等促进纤维化发展^[12-15]。

一般来说细胞迁移过程可机械的分为4步: 细胞头部片状伪足的形成, 细胞前端伪足与细胞外基质发生黏着, 细胞体部收缩以及细胞尾部的分离。但有学者认为HSCs探测到趋化因子后随即发生黏着斑解聚, 然后才完成细胞头部伪足形成等一系列细胞迁移动作^[16]。Rho蛋白家族参与调节肌动蛋白细胞骨架的聚合、解聚和重新组装, 在协调细胞迁移过程中起不同的作用。

细胞头部片状伪足与丝状伪足的延伸是细胞迁移前进的驱动力, 该过程与Rac/Cdc42调节肌动蛋白的聚合有关。片状伪足主要受Rac调节, 细胞因子和ECM可诱导Rac发挥作用。细胞前缘丝状伪足的形成则由Cdc42调节, 但丝状伪足的功能尚不明确。活化的Rac/Cdc42可以通过与IRSp53、WAVE蛋白、PtdIns(4, 5)P2(4, 5二磷酸磷脂酰肌醇)等相互作用并分别与下游底物Arp2/3复合体和Capping蛋白结合来促进肌动蛋白丝聚合, 且可作用于下游靶分子P21激活激酶(P21 activated kinase, PAK)来激活LIM激酶(LIM kinase, LIMK), 进而使丝切蛋白Cofilin失活来抑制肌动蛋白丝的解聚, 从而实现细胞前缘伪足形成和延伸。然后, 随着整合素与细胞外基质配体结合, 并在Rho、Rac和Cdc42共同参与下开始了黏着斑装配, 细胞头部的片状伪足通过黏着斑与ECM发生黏着, 从而为细胞迁移提供了牵引动力。最后, Rho作用于下游靶分子P160ROCK和mDia促进肌动肌球蛋白聚合, 使细胞体收缩和尾部回缩, 完成细胞迁移运动。总之, Rho蛋白家族是通过下游靶蛋白调节肌动蛋白丝的组装进而完成细胞迁移动作: Rho通过P160ROCK和mDia促进肌动肌球蛋白交联聚合引发收缩, Rac和Cdc42通过WASP/Scar/Wave家族蛋白与Arp2/3形成复合物, 并通过p65PAK磷酸化LIMK进而磷酸化丝切蛋白Cofilin, 最后共同调节肌动蛋白聚合^[17]。

以上只是Rho蛋白参与调节细胞运动迁移的一个瞬时过程, 若要使细胞长距离有效的迁移到目的位置则需要稳定的细胞极性, 这种稳定则是通过对微管骨架的调节来实现的。Cdc42是针对细胞外基质环境来掌握细胞极性的关键蛋白。Ridley^[18]通过抑制巨噬细胞中Cdc42, 能阻断其对CSF-1的趋化性但是不会抑制细胞的运动能力。可见Cdc42是使细胞发挥趋化能力的重要蛋白, 但是其中的机制尚不明确。Rho可通过下游靶蛋白mDia直接作用微管维持其稳定性;

Rac则是通过P65PAK磷酸化使微管不稳定蛋白(microtubule destabilizing protein) stathmin失活, 从而提高微管骨架的延伸性^[17]。因此, Rho蛋白对微管骨架的调节也能影响细胞迁移的效率。

可以看出, Rho蛋白在HSCs的趋化迁移过程中是必需的, 任何影响Rho GTP酶信号途径的因素都能改变HSCs的趋化迁移特性。TGF- β 是HSCs激活和生成ECM最强烈的致纤维化细胞因子^[19], 且有实验发现TGF- β 的直接和趋化刺激可以增加HSCs迁移率^[20], 利用GST pull-down分析法(配体结合沉淀法)发现, TGF- β 调节肌动蛋白骨架系统主要是通过Cdc42和RhoA GTP酶信号途径而非Rac1途径^[21]。另有研究显示, 在对HSCs转染入Rac后能显著观察到HSCs迁移量增加并且对PDGF趋化迁移能力增加^[22]。Tongkijvanich *et al*^[23]在体外培养HSCs研究中显示, 活化的HSCs在自分泌和旁分泌ET-1的作用下, 通过ROCK途径调节肌动蛋白细胞骨架从而促进HSCs的迁移; ROCK选择性抑制剂Y-27632能减少HSCs中应力纤维、黏着斑的形成和肌动蛋白重构, 进而影响细胞迁移能力。另外, 法舒地尔(fasudil)也是一种ROCK途径的选择性抑制剂, 他能通过抑制ROCK下游蛋白肌球蛋白轻链(MLC)磷酸化水平抑制HSCs迁移^[24]。

4 Rho蛋白调节HSCs的生存

目前研究表明HSCs的凋亡在肝纤维化逆转过程中起决定作用^[25]。在实验性大鼠肝纤维化模型中显示, 诱导HSCs凋亡能显著减轻大鼠肝纤维化程度^[27]。因此, 对HSCs生存机制的研究对阐明肝纤维化病理生理过程和确立肝纤维化的治疗方案有重要意义。

HSCs生存信号受到多种激酶和细胞因子的诱导, 如Rho/Rock途径、金属蛋白酶组织抑制剂-1(tissue inhibitors of metalloproteinases-1, TIMP-1), 神经生长因子(nerve growth factor, NGF), TGF- β 1, 和胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor-1, IGF-1)等^[25-26]。而Rho/ROCK在HSCs中可能发挥着促存活(prosurvival)和抗凋亡作用^[28]。在大鼠HSCs研究中发现, ROCK抑制剂Y27632和Rho抑制剂C3可能通过抑制细胞铺展(cell spreading)和细胞黏附(cell attachment)来增加HSCs组蛋白关联的DNA片段和caspase-3的活力从而提高HSCs核染色质浓度, 导致HSCs凋亡^[29]。但是, 也有研究表明, ROCK抑制剂法舒地尔(fasudil)虽不能诱导大鼠HSCs凋亡, 但能抑制

■创新盘点

本文系统总结了Rho蛋白对HSCs收缩、迁移和生存3方面的调控, 并在各方面概括了新的观点, 如HSCs收缩的Ca²⁺非依赖途径, Cdc42在细胞极性和保持细胞趋化能力的作用, Rho蛋白信号通路在HSCs促生存和抗凋亡方面的调控等。

■应用要点

本文概述了Rho蛋白家族成员(主要为Rho、Rac和Cdc42)调节肝星状细胞在肝纤维化发生发展的重要作用, 这将为针对Rho蛋白信号通路进行干预、研制有效的药物延缓并逆转肝纤维化的发展提供理论依据。

■名词解释

1 小G蛋白(small G protein): 因分子量为20-30 kDa而得名, 具有GTP酶活性, 当结合了GTP时即成为活化形式, 这时可作用于下游靶分子使之活化, 而当GTP水解成为GDP时(自身为GTP酶)则恢复到非活化状态, 在多种细胞反应中起分子开关作用。

2 黏着斑(focal adhesion): 连接位于上皮细胞紧密连接的下方, 靠钙黏着蛋白同肌动蛋白相互作用, 将细胞与细胞外基质进行连接。

应力纤维的形成和细胞铺展, 减少 α -SMA的表达并同时抑制细胞增殖, 减少胶原形成和增强胶原酶活性^[30]。

5 结论

Rho蛋白家族调节HSCs收缩、迁移和凋亡过程中发挥了很重要的作用。但除此之外, 他还是HSCs活化后致纤维化过程的重要的信号通路。PDGF能与HSCs表达的PDGF受体结合, 并依赖Rac途径活化NADPH氧化酶产生活性氧成分从而促进肝损伤及纤维化等^[22,31-32]。其中活性氧成分(reactive oxygen species, ROS)是肝纤维化重要的调节因子^[33]。Choi *et al*^[34]利用Rac转基因鼠研究发现, Rac能持续活化HSCs并加剧肝损伤和纤维化, 其机制也与Rac活化NADPH氧化酶产生活性氧成分相关, 并提示Rac能作为治疗肝纤维化的一个靶点。瘦素(leptin)是一种重要的致纤维化因子, 能依赖Rho蛋白(主要是Rac1和RhoA)信号途径调节HSCs细胞骨架从而增强HSCs吞噬凋亡小体能力促进非酒精性脂肪肝纤维化的发展^[35]。另外, 活化的HSCs通过收缩调节肝内血流阻力, 是导致门脉高压的一个重要机制^[36-37]。在肝硬化大鼠模型中, 阿伐他汀(atocastatin)缓解门脉高压效应与抑制RhoA/ROCK途径相关^[38]。索非拉尼(sorafenib)能减轻行胆管结扎诱导的次级胆管硬化的大鼠模型(BDL rats)的肝内血流阻力, 降低门脉压力, 这与下调Rho激酶的表达有关^[39]。近来本课题组在研究 β -榄香烯对HSCs和肝纤维化的实验中表明, 中药莪术主要成分 β -榄香烯能抑制Ang II和RhoA/ROCK途径中RhoA和ROCK的表达, 延缓肝纤维化进程^[40], 这也间接证明了Rho蛋白在影响HSCs细胞骨架和肝纤维化发生发展过程中有重要作用。因此, Rho蛋白信号通路不仅能通过调节肌动蛋白细胞骨架发挥调节HSCs形态、收缩、迁移及凋亡作用外, 还是联系细胞内外各种反应的一个重要的信号途径。然而目前对该通路的调节机制以及与其他通路的交叉反应尚不十分明确, 仍需要更多更好的研究来补充阐述。本文大概讲述了Rho蛋白家族成员(主要为Rho、Rac和Cdc42)调节HSCs在肝纤维化发生发展的重要作用, 这将为针对Rho蛋白信号通路进行干预, 研制有效的药物延缓并逆转肝纤维化的发展提供了理论依据。

6 参考文献

1 Van Aelst L, D'Souza-Schorey C. Rho GTPases and

- signaling networks. *Genes Dev* 1997; 11: 2295-2322
- 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 Laleman W, Landeghem L, Wilmer A, Fevery J, Nevens F. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int* 2005; 25: 1079-1090
- 4 Reynaert H, Thompson MG, Thomas T, Geerts A. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut* 2002; 50: 571-581
- 5 Rockey DC. Vascular mediators in the injured liver. *Hepatology* 2003; 37: 4-12
- 6 Saab S, Tam SP, Tran BN, Melton AC, Tangkijvanich P, Wong H, Yee HF Jr. Myosin mediates contractile force generation by hepatic stellate cells in response to endothelin-1. *J Biomed Sci* 2002; 9: 607-612
- 7 Yee HF Jr. Ca²⁺ and rho signaling pathways: two paths to hepatic stellate cell contraction. *Hepatology* 2001; 33: 1007-1008
- 8 Ihara E, MacDonald JA. The regulation of smooth muscle contractility by zipper-interacting protein kinase. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85: 79-87
- 9 Laleman W, Van Landeghem L, Severi T, Vander Elst I, Zeegers M, Bisschops R, Van Pelt J, Roskams T, Cassiman D, Fevery J, Nevens F. Both Ca²⁺-dependent and -independent pathways are involved in rat hepatic stellate cell contraction and intrahepatic hyperresponsiveness to methoxamine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G556-G564
- 10 Melton AC, Datta A, Yee HF Jr. [Ca²⁺]-independent contractile force generation by rat hepatic stellate cells in response to endothelin-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G7-13
- 11 Zhang XL, Xiao B, Li X, Huang ML, Meng Y, Li YF, Wang YY, Song WB. [Role of Rho-Rock pathways induced by angiotensin II in hepatic stellate cell contraction] *Zhonghua Yixue Zazhi* 2008; 88: 2422-2426
- 12 Bataller R, Schwabe RF, Choi YH, Yang L, Paik YH, Lindquist J, Qian T, Schoonhoven R, Hagedorn CH, Lemasters JJ, Brenner DA. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. *J Clin Invest* 2003; 112: 1383-1394
- 13 Ikeda K, Wakahara T, Wang YQ, Kadoya H, Kawada N, Kaneda K. In vitro migratory potential of rat quiescent hepatic stellate cells and its augmentation by cell activation. *Hepatology* 1999; 29: 1760-1767
- 14 Marra F, Romanelli RG, Giannini C, Failli P, Pastacaldi S, Arrighi MC, Pinzani M, Laffi G, Montalto P, Gentilini P. Monocyte chemotactic protein-1 as a chemoattractant for human hepatic stellate cells. *Hepatology* 1999; 29: 140-148
- 15 Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275: 2247-2250
- 16 Melton AC, Soon RK Jr, Park JG, Martinez L, Dehart GW, Yee HF Jr. Focal adhesion disassembly is an essential early event in hepatic stellate cell chemotaxis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G1272-G1280
- 17 Raftopoulos M, Hall A. Cell migration: Rho

- GTPases lead the way. *Dev Biol* 2004; 265: 23-32
- 18 Ridley AJ. Rho proteins, PI 3-kinases, and monocyte/macrophage motility. *FEBS Lett* 2001; 498: 168-171
 - 19 Chen A. Acetaldehyde stimulates the activation of latent transforming growth factor-beta1 and induces expression of the type II receptor of the cytokine in rat cultured hepatic stellate cells. *Biochem J* 2002; 368: 683-693
 - 20 Yang C, Zeisberg M, Mosterman B, Sudhakar A, Yerramalla U, Holthaus K, Xu L, Eng F, Afdhal N, Kalluri R. Liver fibrosis: insights into migration of hepatic stellate cells in response to extracellular matrix and growth factors. *Gastroenterology* 2003; 124: 147-159
 - 21 李蕾, 蒋伟, 王吉耀, 杨长青, 王逸青. 转化生长因子 β 1对肝星状细胞迁移及细胞内Rho三磷酸鸟苷酶表达的影响. *中华消化杂志* 2006; 26: 527-530
 - 22 Lee JS, Kang Decker N, Chatterjee S, Yao J, Friedman S, Shah V. Mechanisms of nitric oxide interplay with Rho GTPase family members in modulation of actin membrane dynamics in pericytes and fibroblasts. *Am J Pathol* 2005; 166: 1861-1870
 - 23 Tangkijvanich P, Tam SP, Yee HF Jr. Wound-induced migration of rat hepatic stellate cells is modulated by endothelin-1 through rho-kinase-mediated alterations in the acto-myosin cytoskeleton. *Hepatology* 2001; 33: 74-80
 - 24 Wang YZ, Jiang HQ, Hu CX, Chen X. [Fasudil inhibites HSC adhesion, migration and proliferation via Rho/ROCK pathway] *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2006; 14: 821-823
 - 25 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
 - 26 Shen H, Fan J, Minuk G, Gong Y. Apoptotic and survival signals in hepatic stellate cells. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2007; 32: 726-734
 - 27 Iredale JP, Benyon RC, Pickering J, McCullen M, Northrop M, Pawley S, Hovell C, Arthur MJ. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest* 1998; 102: 538-549
 - 28 Shi J, Wei L. Rho kinase in the regulation of cell death and survival. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2007; 55: 61-75
 - 29 Ikeda H, Nagashima K, Yanase M, Tomiya T, Arai M, Inoue Y, Tejima K, Nishikawa T, Omata M, Kimura S, Fujiwara K. Involvement of Rho/Rho kinase pathway in regulation of apoptosis in rat hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G880-G886
 - 30 Fukushima M, Nakamuta M, Kohjima M, Kotoh K, Enjoji M, Kobayashi N, Nawata H. Fasudil hydrochloride hydrate, a Rho-kinase (ROCK) inhibitor, suppresses collagen production and enhances collagenase activity in hepatic stellate cells. *Liver Int* 2005; 25: 829-838
 - 31 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
 - 32 Doanes AM, Irani K, Goldschmidt-Clermont PJ, Finkel T. A requirement for rac1 in the PDGF-stimulated migration of fibroblasts and vascular smooth cells. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 45: 279-287
 - 33 Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *J Hepatol* 2001; 35: 297-306
 - 34 Choi SS, Sicklick JK, Ma Q, Yang L, Huang J, Qi Y, Chen W, Li YX, Goldschmidt-Clermont PJ, Diehl AM. Sustained activation of Rac1 in hepatic stellate cells promotes liver injury and fibrosis in mice. *Hepatology* 2006; 44: 1267-1277
 - 35 Jiang JX, Mikami K, Shah VH, Torok NJ. Leptin induces phagocytosis of apoptotic bodies by hepatic stellate cells via a Rho guanosine triphosphatase-dependent mechanism. *Hepatology* 2008; 48: 1497-1505
 - 36 Shah V. Cellular and molecular basis of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 629-644
 - 37 Rockey D. The cellular pathogenesis of portal hypertension: stellate cell contractility, endothelin, and nitric oxide. *Hepatology* 1997; 25: 2-5
 - 38 Trebicka J, Hennenberg M, Laleman W, Shelest N, Biecker E, Schepke M, Nevens F, Sauerbruch T, Heller J. Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hepatology* 2007; 46: 242-253
 - 39 Hennenberg M, Trebicka J, Stark C, Kohistani AZ, Heller J, Sauerbruch T. Sorafenib targets dysregulated Rho kinase expression and portal hypertension in rats with secondary biliary cirrhosis. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 258-270
 - 40 Yang L, Dan D, Zhu R, Zhou W, Qian W, Ye J, Hou X. [Beta-elemene inhibits expression of ANG II and RhoA/ROCK signaling in hepatic stellate cells] *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2009; 34: 458-463

■同行评价

本综述小结了小鼠G蛋白Rho家族调节肝星状细胞收缩、迁移和凋亡的近年研究进展, 有一定参考价值。

编辑 李军亮 电编 何基才