

红景天干预实验性肝纤维化研究现状

张 华, 曾维政, 吴晓玲

■背景资料

各种原因导致的肝硬化发病率逐年上升, 严重影响人们的身体健康。目前尚缺乏有效的药物治疗, 积极有效防治肝纤维化将会明显降低肝硬化发病率。

张华, 重庆医科大学附属第二医院消化内科 重庆市 400016
曾维政, 吴晓玲, 中国人民解放军成都军区总医院消化内科
四川省成都市 610083

作者贡献分布: 本文由张华与曾维政综述; 吴晓玲审校。
通讯作者: 曾维政, 教授, 主任医师, 610083, 四川省成都市, 中国人民解放军成都军区总医院消化内科。zengweizheng@163.com
电话: 028-86571145

收稿日期: 2010-06-17 修回日期: 2010-07-30

接受日期: 2010-08-10 在线出版日期: 2010-09-08

Protective effects of *Rhodiola sachalinensis* A. Bor on liver fibrosis: recent advances

Hua-Zhang, Wei-Zheng Zeng, Xiao-Ling Wu

Hua-Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Wei-Zheng Zeng, Xiao-Ling Wu, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chengdu Military Command of Chinese PLA, Chengdu 610083, Sichuan Province, China

Correspondence to: Professor Wei-Zheng Zeng, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chengdu Military Command of Chinese PLA, Chengdu 610083, Sichuan Province, China. zengweizheng@163.com

Received: 2010-06-17 Revised: 2010-07-30

Accepted: 2010-08-10 Published online: 2010-09-08

Abstract

Liver fibrosis is a common chronic liver disease and may progress to hepatic cirrhosis. The research on early blockade of early liver fibrosis has become a hot topic. Recently, there has been a considerable amount of research concentrated on the pathogenesis of liver fibrosis. Great achievements have been achieved in the treatment of liver fibrosis with Chinese medicine. Some studies have demonstrated that *Rhodiola sachalinensis* A. Bor can resist hypoxia, ageing and fibrosis. Here we give a brief review on the protective effects of *Rhodiola sachalinensis* A. Bor on experimental liver fibrosis.

Key Words: Liver fibrosis; Hepatic stellate cell; *Rhodiola sachalinensis* A. Bor

Zhang H, Zeng WZ, Wu XL. Protective effects of *Rhodiola sachalinensis* A. Bor on liver fibrosis: recent advances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(25): 2666-2672

■同行评议者

许玲, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学长征医院中医科

摘要

肝纤维化是一种常见的慢性肝病, 是多种病因引起肝硬化的必经阶段, 因此, 早期干预肝纤维化一直是国内外学者研究的热潮。近年来学者对肝纤维化的发病机制, 调节因素等做了大量卓有成效的研究, 尤其是在我国传统中医药治疗肝纤维化方面作出巨大贡献。研究显示: 红景天具有抗缺氧、抗衰老及抗纤维化等多种功效。本文就红景天干预实验性肝纤维化的有关机制作一简要综述。

关键词: 肝纤维化; 肝星状细胞; 红景天

张华, 曾维政, 吴晓玲. 红景天干预实验性肝纤维化研究现状. 世界华人消化杂志 2010; 18(25): 2666-2672

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2666.asp>

0 引言

肝纤维化是多种慢性肝病向肝硬化发展的中间病理阶段。目前研究认为: 肝纤维化病变经过适当的早期积极有效预防及治疗有望延缓甚至逆转, 一旦发展至肝硬化阶段则难以逆转。近年来医学研究一直深入探索不断研究, 但令人遗憾的是, 目前缺乏临床公认的确切的抗肝纤维化药物。我国研究学者在肝纤维化的防治研究领域经过数年的悉心探索, 逐步发现我国传统中草药红景天, 其主要成分有红景天甙 (Salidroside) 具有较好的抗纤维化的疗效^[1]。肝硬化分布全世界, 不论国籍, 不限民族, 严重危害人民身体健康。肝硬化发病率尚无统一确切的统计资料。在西欧及美国, 因肝硬化致死人数仅次于恶性肿瘤, 心血管疾病, 脑血管病及意外事故, 居死亡原因第5位, 被视为人类健康的主要杀手。在西方发达国家, 由于大量酗酒者, 主要是以酒精性肝硬化发病为主, 约占肝硬化2/3。在亚非发展中国家, 由于乙型肝炎病毒感染流行, 肝炎后肝硬化占50%以上。近年来, 由于生活水平提高及环境污染等原因, 酒精性肝硬化、药物及毒物性肝硬化、自身免疫性肝硬化及血吸虫性肝硬化发病率明显上升。积极有效防治肝

纤维化将会明显降低上述患者发病率, Popper等^[2]指出, 谁能阻止或延缓肝纤维化的发生, 谁就将治愈大多数慢性肝病. 但目前对于防御肝纤维化的重点研究尚处于基础研究水平, 缺乏确切有效的临床药物干预肝纤维化. 大量研究证实, 红景天甙作用于肝纤维化的多个环节达到抗纤维的作用, 为逆转肝纤维化带来希望.

1 红景天对肝星状细胞表型转化的影响

肝纤维化是肝脏内弥漫性细胞外基质(extracellular matrix, ECM)特别是胶原过度沉积, 是许多慢性肝病的共同病理过程, 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是肝脏中胶原及其他ECM产生的重要来源, HSC活化是肝纤维化重要环节. 当肝脏实质受损时, 肝细胞、内皮细胞、库普弗细胞及血小板可通过旁分泌激活HSC, 活化的HSC基因和表型发生变化, 通过自分泌及旁分泌效应维持和扩展其激活状态, 使HSC大量增殖、活化, 并产生大量的细胞外基质, ECM合成与降解失衡, 最终导致肝纤维化. 研究显示, 红景天甙对体外培养的HSC增殖与活化有一定的抑制作用.

蒋明德等^[3-5]研究发现, 红景天甙对乙醛刺激HSC活化具有明显抑制作用, 随着红景天甙剂量由0.5、1.0、1.5、2.0 g/L增加至2.5 g/L时, 细胞增殖率由348.08%、313.46%、119.00%降至96.15%($P<0.01$). 马洪德等^[6]研究显示, 红景天甙可通过抑制乙醛刺激的p-ERK2蛋白水平从而抑制HSC活化与增殖, 同时研究还发现红景天甙抑制HSC增殖可能与其阻滞HSC细胞周期有关. 吴晓玲等^[7]研究发现, 红景天可通过抑制肝纤维化相关活性酶类从而抑制HSC活化, 抑制肝纤维化进展. 红景天甙可通过多种信号转导通路抑制HSC活化与增殖, 从而抑制胶原基因表达, 阻止肝纤维化进展.

2 红景天对基质金属蛋白酶和基质金属蛋白酶抑制剂的影响

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和组织金属蛋白酶抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP)是调节细胞外基质降解的主要酶类. TIMP则通过与MMP形成1:1的复合物抑制其活化及酶解活性. TIMP为特异性金属蛋白酶组织抑制因子, 每种TIMP(TIM1-4)都可与MMP催化部位结合而抑制其活性. 活化的HSC表达TIMP-1的能力最强, 在酶原活化阶段与MMP-1形成稳定复合体, 阻止MMP-1的酶

原自身激活, 抑制其活性, 维持HSC活化状态. 各种病因所致的肝纤维化的体内外研究中均证明: MMP/TIMP系统之间的调控作用起关键性作用.

姜宪辉等^[8]研究大连医科大学临床病理中心2003-2008年52例肝穿标本发现, TNF- α 、TIMP阳性表达随着肝组织炎症及肝纤维化程度增加而增强, MMP-1表达也随着纤维化的程度增强而增加, 但在统计学上无明显差异, MMP-1/TIMP-1比值和肝纤维化程度呈负相关, 提示在肝纤维化的发生过程中, 虽然MMP-1表达未有显著性变化, 但随着肝纤维化的不断进展, TIMP-1表达明显增强, 使MMP-1相对不足, MMP-1/TIMP-1减少, MMP-1受到抑制, 导致ECM大量沉积. Xu等^[9]在研究酒精性肝纤维化的大鼠模型中发现, TIMP-1的阳性表达最强, 主要集中在汇管区血管壁及肝血窦毛细血管周围, 调节MMP-13及MMP-3表达. Yoshiji等^[10]等通过对TIMP-1转基因小鼠模型研究证实, 转基因小鼠体内TIMP-1过度表达, CCl₄所致肝纤维化程度较野生型小鼠更快, 范围更广, 研究再一次证实, TIMP-1的持续表达是影响肝纤维化进展的重要因素. 所以阻断或调整TIMP的表达可能是逆转纤维化的关键. 刘东璞等^[11]研究中红景天对肝纤维化防御作用时发现, 模型组大鼠肝组织中TIMP-1 mRNA水平高于正常对照组(0.858 ± 0.052 vs 0.615 ± 0.067 , $P<0.05$), 而红景天干预组大鼠肝组织中TIMP-1 mRNA水平(0.740 ± 0.081 , 0.704 ± 0.032 , 0.695 ± 0.030)显著低于模型组($P<0.05$); 模型组大鼠肝组织TIMP-1的阳性表达显著强于正常对照组(0.356 ± 0.052 vs 0.121 ± 0.067 , $P<0.05$), 红景天干预组肝组织中TIMP-1的阳性表达(0.298 ± 0.081 , 0.256 ± 0.032 , 0.213 ± 0.030)明显强于正常对照组($P<0.05$), 但较模型组显著减弱($P<0.05$), 红景天可通过抑制大鼠TIMP-1 mRNA及蛋白的表达, 抑制HSC活化有效防治CCl₄损伤性肝纤维化, 并呈现剂量依赖性. 曾维政等^[12-14]报道, 红景天干预性治疗能够保护CCl₄导致的肝功能损害, 降低血清纤维化标志物PCIII、CIV、HA水平分别由模型组的265.54、159.67、455.79 $\mu\text{g/L}$ 降至164.25、96.73、289.35 $\mu\text{g/L}$ ($P<0.01$), 肝纤维化相关酶ALT, AST, β -NAG, MAO的活性分别由198.64 U/L, 514.59 U/L, 415.7 $\mu\text{mol/L}$, 169.41 kU/L降至114.17 U/L, 291.62 U/L, 244.67 $\mu\text{mol/L}$, 93.62 kU/L ($P<0.05$); 组织学检测可见: 红景天干预性治疗使大鼠肝细胞坏死、炎症浸润及纤维

■研发前沿

肝硬化严重威胁人类健康, 大量研究证实中药具有良好的抗纤维化作用, 中药红景天甙为近年研究热点.

■相关报道

蒋明德报道,红景天对乙醛刺激肝星状细胞活化具有明显抑制作用。马洪德研究显示,红景天可通过抑制乙醛刺激的p-ERK2蛋白水平从而抑制HSC活化与增殖,同时研究还发现红景天抑制HSC增殖可能与其阻滞HSC细胞周期有关。吴晓玲等研究证实:红景天可通过作用于TGF- β -Smads信号通路及其下游的关键分子CBP的基因表达有效抑制TGF- β 的促肝纤维化效应。

增生程度均明显轻于未治疗者,肝纤维化分期积分与分级积分分别由3.53、16.50减少为2.43、9.31($P<0.05$);且大鼠肝组织羟脯氨酸含量减少约30%。经原位RT-PCR检测TGF- β 1及I型前胶原(a1)mRNA表达水平,显示红景天能够抑制其基因表达,表明红景天可抑制胶原基因表达、减少胶原蛋白合成与沉积,以及保护肝细胞。王晓东等^[15]研究发现,红景天可剂量依赖性抑制HSC活化,不同程度抑制胶原蛋白分泌。曲智威等同样研究发现,红景天可抑制血清透明质酸、III型前胶原,肝组织羟脯氨酸表达,肝组织纤维化程度明显改善。吴晓玲等^[16]进一步研究证实,红景天干预性治疗能够有效抑制Rho-ROCK信号转导通路中关键的效应分子ROCK I, ROCK II的基因表达,减弱Rho-ROCK信号通路介导的肝纤维化信号向细胞内传递及下游靶基因的表达,使得大鼠肝脏胶原沉积减少,肝纤维化明显减轻。红景天通过抑制HSC活化,减少细胞外基质沉积,在体内外发挥显著抗纤维化的作用。

3 红景天抗氧化作用对肝纤维化的可能作用

目前研究认为,HSC活化是导致肝纤维化的主要细胞。氧化应激引发的脂质过氧化是HSC活化、增殖及胶原合成的重要原因,并且参与肝细胞的坏死和凋亡^[17]。研究表明,自由基引起机体损伤的机制主要是自由基引起的生物膜脂质过氧化(lipid peroxidation, LP)^[18]。LP是指发生在生物膜多不饱和脂肪酸中的一系列自由基反应,从而形成脂质过氧化产物,如丙二醛(malondialdehyde, MDA)从而使细胞膜的流动性和通透性发生改变,最终导致细胞结构和功能的改变是多种肝病发病的共同病理生理基础。测定MDA的含量可反应机体内脂质过氧化的程度,间接反映出机体损伤的程度。机体几大重要的自由基清除剂如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)及过氧化氢酶在氧化应激引起的细胞损伤中发挥重要作用。机体内氧化产物和抗氧化系统一旦失衡,将导致生物膜脂质过氧化。LP引起肝细胞损伤的机制包括:(1)扩大自由基的连锁反应;(2)毒性作用直接抑制酶的活性;(3)直接损伤肝细胞膜,导致生物膜的完整性破坏,影响膜的功能,使细胞内Ca²⁺稳态失衡最终导致细胞死亡;(4)LP可使GSH含量降低,使机体解毒能力下降,从而增加肝细胞对损伤因子的敏感性,加重肝细胞的损伤。

Lee等^[19]等的研究表明脂质过氧化产物MDA能够刺激HSC进入S期明显激活HSC活化,I型胶原及细胞因子TNF- α 表达增加,这种作用可以通过抗氧化剂d-生育酚所抑制。张丽娟等^[20]等应用CCl₄诱导的肝纤维化模型,观察LP反应对CCl₄处理后胶原基因表达影响发现,造模3 wk后肝组织中MDA含量显著增高,随着CCl₄作用时间的延长,胶原不断沉积,MDA含量持续升高,肝纤维化的程度逐渐加重。研究进一步发现,随着CCl₄作用时间的延长,肝组织内羟脯氨酸(HYP)含量明显升高,其值可以反映胶原纤维的含量,HYP的含量与MDA含量的变化呈正相关($P<0.01$)。研究显示,在慢性丙型肝炎病程发展中,伴随ROS生成增加,肝细胞炎症浸润及坏死现象明显^[21]。Fierbințeanu-Braticevici等^[22]在对慢性丙型肝炎患者研究显示中发现,MDA的含量明显增高,相反,GSH的含量低于正常值。说明脂质过氧化反映在病毒性肝炎,肝纤维化的发生发展中同样发挥重要的作用。

针对脂质过氧化这一环节应用抗氧化剂治疗慢性肝病是近年研究热潮,我国传统中医药在抗自由基损伤与肝纤维化治疗方面取得显著成果。吴万征等^[23]报道,红景天提取物能增强动物在低氧环境条件下生存能力,对特异性增加心肌耗氧的小鼠明显延长其生存时间。吴小红等^[24]发现红景天可延长密闭缺氧和亚硝酸中毒缺氧的小鼠生存时间,与上述观点一致。Zhu等^[25]研究发现,红景天可通过降低MDA含量,提高SOD含量,抗脂质过氧化反应减少高原低氧环境大鼠大脑乳酸堆积保护脑细胞。宋祥福等^[26]发现,红景天醇提取物可显著降低小鼠肝组织及血清LPO含量,同时使细胞高凋亡率明显下降。邹琛等^[27]应用低浓度H₂O₂处理原代培养小鼠心肌细胞,建立心肌细胞氧化应激损伤模型发现,红景天通过抑制脂质过氧化和提高钠泵活力保护心肌细胞,与张博^[28]研究结果相符。张奕等^[29]发现,红景天能显著减低CCl₄诱导的纤维化大鼠血清中异常增高的MDA含量,进一步说明红景天具有清除氧自由基抗氧化作用,从而延缓肝纤维化的进展。

4 红景天对参与肝纤维化进展中的细胞因子的作用机制

肝纤维化是一个有多种细胞因子参与的复杂的全身性病理过程,其中转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β)和血

血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是主要的促肝纤维化细胞因子. 调节细胞因子含量或活性能够在细胞水平干预肝纤维化的进展. TGF- β 属于多功能细胞因子,是最重要的纤维增生诱导因子之一,目前,已鉴定出的TGF- β 有6种,其中主要存在哺乳动物体内的有3种,即TGF- β 的三种亚型,分别称为TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3,当肝脏受到损伤时,局部的肝细胞、巨噬细胞、内皮细胞等释放大量的多种细胞因子,其中最重要的是TGF- β 1,与肝纤维化的关系最为密切. TGF- β 1可通过下列途径促进肝纤维化的发生:(1)激活HSC诱导胶原蛋白产生;(2)调节各种细胞连接蛋白受体的表达及其与细胞外基质的结合,使ECM与细胞黏附;(3)抑制胶原蛋白水解酶的合成,促进肝内胶原的沉积;(4)诱导纤维母细胞增殖;(5)抑制肝细胞内DNA合成,并可作为调节细胞阻止肝细胞的再生;(6)通过TGF- β /Smad信号转导通路激活,促进胶原蛋白基因转录增多,参与肝纤维化的形成.

Smad蛋白家族是TGF- β 1信号向细胞内及HSC核内转导的特异性底物. Smad蛋白按其结构和功能分为3种亚型:(1)受体激活型Smad(R-Smad),主要包括Smad1, 2, 3, 5, 8;(2)共同通路型Smad(Co-Smad),即Smad4;(3)抑制型Smad(I-Smad),包括Smad6, 7; TGF- β 必须与靶细胞表面高亲和力的受体(T β R- I, II, III)结合才能发挥生物效应,主要通过Smad通路激活HSC,促使HSC增殖. TGF- β 1首先在胞外与T β RIII形成复合物, TGF- β 1被传递给处于自动磷酸化的T β R II或TGF- β 1直接与T β R II结合,形成二元复合物随后使T β R I磷酸化,形成三元复合物,直接使Smad2及Smad3磷酸化,并随即与Smad4形成异源寡聚体复合物,该复合物随即转移到胞核与其他转录因子共同调节相应靶基因转录,促进HSC增殖,产生胶原,同时抑制细胞外基质降解,加速肝纤维化的发展.

Schnabl等^[30]研究发现敲除Smad3基因的活体大鼠经CCl₄诱导并未发展至肝纤维化. 蒋作炯等^[31]研究CCl₄诱导肝纤维化大鼠实验中发现,培哌普利抑制大鼠肝纤维化的机制在于下调Smad3的表达,上调Smad7的表达,从而减弱胶原蛋白的表达抑制肝纤维化的发展. Tahashi等^[32]报道, Smad7通过抑制Smad2/3磷酸化在慢性肝损伤进展中发挥作用,同时减少胶原蛋白的表达. Tang等^[33]研究同样发现,诱导HSC-T6细胞活化的过程中,过度表达的Smad7抑制

Smad2/3磷酸化及I型胶原表达,抑制由TGF- β 1诱导的HSC-T6细胞的 α -SMA持续表达,从而有效缓解肝纤维化发展. Mariadel等^[34]等研究胆管损伤性肝纤维化大鼠实验中发现, TGF- β 1 mRNA在研究组中高浓度表达,但是Smad7持续表达并不能完全阻止肝纤维化的进展,这与Seyhan等^[35]观点相符,说明细胞外基质转录调控亦可能通过其他途径调节肝纤维化的形成.

PDGF在肝纤维化的发生中同样发挥不可忽视的作用^[36,37]. 多种因素如缺氧、病毒、化学介质等引起肝细胞损伤均可引起肝脏内多种细胞合成PDGF,并且以自分泌和旁分泌的方式发挥作用. 大量分泌的PDGF可以活化HSC,后者发生表型改变,并通过HSC膜上特异性受体激活细胞内相应信号分子,在转录因子的作用下转导信号入核,促进相关靶基因的转录和表达,从而使HSC活化、增殖并转化为肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB)分泌大量胶原,特别是I型和III型胶原,聚集于炎症受损区,促进肝纤维化的发生. PDGF还可增强基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)及上调组织金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)表达,达到抑制胶原酶的活性,影响ECM的降解过程. 研究表明^[38]NAD(P)H在HSC中表达, PDGF-BB通过活化NAD(P)H氧化酶诱导活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)产生. ROS通过PDGF/NAD(P)H氧化酶/ROS/MAPK活化途径促进HSC活化增殖,促进肝纤维化发展. PDGF还可通过增强HSC细胞膜上Na⁺/H⁺泵活性,使细胞内PH增加,促进HSC增殖^[38]. 因此干预TGF- β /Smad信号通路或选择特异性靶点阻止PDGF活化或阻断PDGF信号转导成为肝纤维化防治的理想靶点.

大量研究证明,中医药通过抑制TGF- β 1及其受体的过量表达以及mRNA水平,阻止HSC活化的持续放大,或者通过影响Smad蛋白的表达,抑制TGF- β 1在HSC的信号转导,下调胶原基因的转录,从而抑制肝纤维化^[39-41]. 曾维政等^[42]研究发现, CCl₄诱导肝纤维化模型大鼠肝组织内TGF- β 1 mRNA表达明显增加,而中药红景天干预性治疗组可使TGF- β 1 mRNA表达显著减少($P<0.05$),同时造模组前胶原a1(1)mRNA表达减少($P<0.05$). 红景天通过下调TGF- β 1 mRNA以及抑制a1(1)mRNA表达减少胶原纤维的合成与沉积,发挥重要的抗纤维的作用. 吴晓玲等^[43]在应用红景天干预性治疗CCl₄诱导的大鼠肝纤维

■创新盘点

本文从体外及细胞实验水平研究证实红景天通过作用于肝纤维化多个环节有效干预肝纤维化进展.

■应用要点

体外研究证明: 中药红景天甙作用于肝纤维化的多个环节, 为肝纤维化临床药物研发提供新的理论依据。

化实验中发现, 治疗组血清TGF- β 1水平降低, 且使Smad4蛋白表达阳性率由0.137下降至0.023, Smad4 mRNA表达阳性率由0.741下降至0.233, 同时Smad7蛋白表达阳性率由0.019上升至0.067, Smad7 mRNA表达阳性率由0.074上升至0.198, CBP mRNA表达阳性率由0.235下降至0.092, 说明红景天甙还可以通过减弱Smad4的表达, 增强Smad7的表达以及TGF- β -Smad信号通路下游的关键分子CBP基因表达有效干预TGF- β 介导的肝纤维化信号转导通路。刘东璞等^[44]研究同样证实红景天可明显抑制TGF- β 1 mRNA表达, 改善肝组织病理学改变, 减少胶原合成, 延缓肝纤维化的进展, 发挥有效的抗纤维化的作用。陈艳军等^[45]探讨高山红景天对大鼠肝纤维化PDGF mRNA表达影响, 结果发现红景天甙干预组PDGF-BB mRNA表达量由模型组 0.767 ± 0.032 下降至 0.494 ± 0.037 ($P < 0.01$), 血清胶原含量(LN, PCIII, HA及CIV)水平分别由 207.6 ± 27.4 , 280.1 ± 3.2 , 357.0 ± 14.1 , 180.0 ± 7.0 下降至 161.2 ± 2.5 , 193.2 ± 2.4 , 216.6 ± 6.2 , 136.3 ± 1.2 ($P < 0.01$), 肝组织病理学明显改善。红景天甙可通过作用于TGF- β /Smad信号转导通路及调节PDGF含量抑制胶原表达, 从而阻止肝纤维化的进展。

5 红景天抗纤维化与NF- κ B活性关系

细胞核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)是调节炎症反应重要的转录因子。NF- κ B是一种具有转录激活功能的蛋白质, 属于NF- κ B/Rel蛋白家族。Rel蛋白家族的蛋白均含有大约300个氨基酸的Rel同源结构域, 结构域中存在Rel蛋白间聚合及与NF- κ B抑制蛋白(inhibitor of κ B, I κ B)的结合位点, 哺乳动物体内最多见的NF- κ B是由p50和p65两个多肽链单位组成的异源二聚体, 他在细胞内相对稳定表达。当受到外界因素的刺激, I κ B即被蛋白激酶磷酸化而被蛋白酶降解, NF- κ B即被激活进入细胞核与相应的靶基因结合, 启动细胞黏附分子、细胞因子等转录导致炎症介质释放, 引发炎症反应。NF- κ B在肝纤维化中参与调控肝细胞增殖与凋亡, 调节各种炎症介质释放, 刺激库普弗细胞产生炎症因子, 扩大肝脏炎症, 最终促进HSC活化。

Lee等^[46]研究CCl₄诱导肝纤维化实验中发现, 氧应激通过诱导NF- κ B活性升高, 激活HSC活化促进肝纤维化形成。Li等^[47]研究发现, 肝内RAAS系统通过刺激NF- κ B和AP-1信号转导通路诱导肝纤维化发生。胡洪泰等^[48]研究报道,

NF- κ B通路介导的促炎症反应及EPK通路介导的促增殖作用共同促进肝细胞炎症反应, 促进HSC活化。Richard等^[49]研究表明, 铁蛋白作为致炎因子通过促进NF- κ B p60/65异源二聚体的形成和稳定表达, 从而加强促炎症因子的持续表达, 促进HSC活化增殖。赵宗豪等^[50]等用CCl₄制备大鼠肝纤维化模型, 同时以能够抑制NF- κ B激活的N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC)作为对照, 在造模的第12周末结果发现, 模型组大鼠肝脏表达NF- κ B亚单位p65较正常大鼠明显增强, ALT, AST水平增高, 肝脏炎症和纤维化评分显著升高 ($P < 0.05$), NAC则抑制NF- κ B激活, 降低了ALT, AST的水平, 肝脏炎症和纤维化明显减轻 ($P < 0.05$), 进一步证实NF- κ B参与大鼠肝纤维化过程, 具有促炎、促纤维化作用。通过药物作用于NF- κ B通路抑制促炎因子的持续高表达可作为防治肝纤维化新靶点^[51,52]。蒋明德等^[3,4]研究发现, 红景天甙对乙醛刺激HSC活化具有明显抑制作用, 随着红景天甙剂量的增加, 细胞增殖率受到抑制 ($P < 0.01$)。乙醛刺激组第30分钟开始, HSC核蛋白NF- κ B含量明显增加, 120 min达到高峰, 而红景天甙干预组仅见极少量的NF- κ B, 从第30分钟开始到120 min, NF- κ B量呈显著性变化, 同时抑制 $\alpha 1(1)$ 型胶原mRNA的合成。可见红景天甙可通过抑制NF- κ B高度表达, 从而抑制乙醛对静止HSC的活化。

6 结论

既往我们从组织、细胞及基因水平了解我国传统中药红景天干预肝纤维化的进展等方面进行基础研究, 探讨了红景天干预大鼠实验性肝纤维化的可能分子机制。为了早期干预肝纤维化, 阻止肝脏炎症细胞持续浸润, 我们有必要继续深入研究红景天抗缺氧的作用机制及可能的相关信号转导通路, 并且对其临床效果进行进一步深入研究, 研发安全廉价、疗效肯定及来源充足药物, 从而更有助于肝纤维化的早期防治, 以最终使用于临床慢性肝病的防治。

7 参考文献

- 1 陈亚东, 曹秀兰, 田长有, 王洪生, 张红英. 高山红景天对小鼠耐缺氧、抗疲劳及耐低温作用的影响. 中国中医药科技 2002; 9: 157-159
- 2 Popper H, Martin GR. Fibrosis of the liver: the role of the ectoskeleton. *Prog Liver Dis* 1982; 7: 133-156
- 3 蒋明德, 甘新宇, 解方为, 曾维政, 吴晓玲. 红景天苷对乙醛刺激的大鼠肝星状细胞增殖及胶原基因表达的影响. 药学报 2002; 37: 841-844
- 4 蒋明德, 马洪德, 钟显飞, 曾维政. 红景天甙对乙醛刺

- 激的大鼠肝星状细胞周期的影响. 西南国防医药 2003; 13: 351-354
- 5 钟显飞, 蒋明德, 马洪德, 曾维政. 红景天苷对乙醛刺激的大鼠肝星状细胞凋亡的影响. 中药新药与临床药理 2004; 15: 161-164
- 6 马洪德, 蒋明德, 钟显飞, 曾维政. 红景天苷对乙醛刺激的大鼠肝星状细胞ERK活性的影响. 西南国防医药 2003; 13: 355-357
- 7 吴晓玲, 曾维政, 陈晓斌, 蒋明德, 熊碧君, 张勇, 徐辉. 红景天对大鼠血清和组织匀浆中肝纤维化相关酶活性的影响. 华西药理学杂志 2002; 17: 416-418
- 8 姜宪辉, 叶华, 孙雷. TNF α 、MMP-1及其抑制剂在肝纤维化组织中的表达及其相关性研究. 中国现代医药杂志 2008; 10: 36-39
- 9 Xu GF, Li PT, Wang XY, Jia X, Tian DL, Jiang LD, Yang JX. Dynamic changes in the expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors, TIMPs, during hepatic fibrosis induced by alcohol in rats. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3621-3627
- 10 Yoshiji H, Kuriyama S, Miyamoto Y, Thorgeirsson UP, Gomez DE, Kawata M, Yoshiji J, Ikenaka Y, Noguchi R, Tsujinoue H, Nakatani T, Thorgeirsson SS, Fukui H. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 promotes liver fibrosis development in a transgenic mouse model. *Hepatology* 2000; 32: 1248-1254
- 11 刘东璞, 卢凤美, 张春斌. 复方红景天对大鼠肝纤维化肝脏中TIMP-1表达的影响. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3543-3546
- 12 曾维政, 吴晓玲, 蒋明德, 邓桂英, 熊碧君, 陈晓斌, 秦建平, 陈陵. 复方红景天对肝纤维化模型大鼠血清中TNF α 、TGF β 1和IL-6的作用. 华西药理学杂志 2003; 18: 260-262
- 13 曾维政, 吴晓玲, 蒋明德, 邓桂英, 陈晓斌, 张勇, 秦建平, 徐辉. 复方红景天干预肝纤维化大鼠胶原代谢. 世界华人消化杂志 2003; 11: 975-978
- 14 曾维政, 吴晓玲, 蒋明德, 陈晓斌. 复方红景天干预大鼠肝纤维化作用的实验研究. 胃肠病学和肝病杂志 2003; 12: 24-28
- 15 王晓东, 刘永忠, 刘永刚. 红景天苷体外抗肝纤维化的实验研究. 时珍国医国药 2004; 15: 138-139
- 16 吴晓玲, 曾维政, 蒋明德, 秦建平, 徐辉, 王钊. 红景天苷对肝纤维化大鼠肝组织ROCK表达的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 765-769
- 17 吴娜, 蔡光明, 何群. 氧化应激与肝脏损伤. 世界华人消化杂志 2008; 16: 310-3315
- 18 Muriel P. Role of free radicals in liver diseases. *Hepatol Int* 2009 Nov 26. [Epub ahead of print]
- 19 Lee KS, Buck M, Houghlum K, Chojkier M. Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myc expression. *J Clin Invest* 1995; 96: 2461-2468
- 20 张丽娟, 田学明, 范宗江. 脂质过氧化对实验性肝纤维化的影响. 西南国防医药 2000; 10: 139-141
- 21 Farinati F, Cardin R, Degan P, De Maria N, Floyd RA, Van Thiel DH, Naccarato R. Oxidative DNA damage in circulating leukocytes occurs as an early event in chronic HCV infection. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 1284-1291
- 22 Fierbințeanu-Braticevici C, Mohora M, Crețoiu D, Crețoiu S, Petrișor A, Usvat R, Ion DA. Role of oxidative stress in the pathogenesis of chronic hepatitis C (CHC). *Rom J Morphol Embryol* 2009; 50: 407-412
- 23 吴万征, 李朝辉, 梁球. 西藏红景天提取物抗缺氧作用的实验研究. 中药材 2005; 28: 41-43
- 24 吴小红, 麦耀霆, 许鑫, 余思婷, 郭丽宝, 史礼乐, 罗汉川, 应春怡, 汪雪兰. 藏药景天胶囊对小鼠耐缺氧作用的研究. 中山大学学报论丛 2007; 27: 171-173
- 25 Zhu L, Shi ZY, Wu XM, Zhang ZJ, Jin SY. [Prevention of *Rhodiola-astragalus membranaceus* compounds against simulated plateau hypoxia brain injury in rat] *Space Med Med Eng* (Beijing) 2005; 18: 303-305
- 26 宋祥福, 张静春, 吴晓辉. 红景天醇提取物对老龄小鼠肝细胞过氧化脂质及其凋亡的影响. 吉林大学学报(医学版) 2004; 30: 736-737
- 27 邹琛, 吴翔, 姜敏辉, 王政华, 宗刚军. 红景天苷对乳鼠心肌细胞过氧化损伤的保护作用. 南通医学院学报 2003; 23: 391-393
- 28 张博. 红景天苷对H₂O₂诱导乳鼠心肌细胞凋亡的抑制作用. 中西医结合心脑血管病杂志 2008; 6: 1048-1050
- 29 张奕, 刘永刚. 红景天苷抗大鼠肝星状细胞氧应激脂质过氧化作用的研究. 中药材 2005; 28: 793-795
- 30 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
- 31 龚作炯, 宋仕玲. 培哚普利和缬沙坦对肝纤维化大鼠TGF- β 及其II型受体mRNA与Smad3、7表达的影响. 中华肝病杂志 2004; 12: 737-740
- 32 Tahashi Y, Matsuzaki K, Date M, Yoshida K, Furukawa F, Sugano Y, Matsushita M, Himeno Y, Inagaki Y, Inoue K. Differential regulation of TGF-beta signal in hepatic stellate cells between acute and chronic rat liver injury. *Hepatology* 2002; 35: 49-61
- 33 Tang LX, Yang G, Tang JJ. [Smad7 inhibits collagen expression in human hepatic satellite cells in vitro] *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2009; 29: 2122-2123, 2127
- 34 del Pilar Alatorre-Carranza M, Miranda-Díaz A, Yañez-Sánchez I, Pizano-Martínez O, Hermosillo-Sandoval JM, Vázquez-Del Mercado M, Hernández-Hoyos S, Martínez-Abundis R, Fafutis-Morris M, Segura-Ortega J, Delgado-Rizo V. Liver fibrosis secondary to bile duct injury: correlation of Smad7 with TGF-beta and extracellular matrix proteins. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 81
- 35 Seyhan H, Hamzavi J, Wiercinska E, Gressner AM, Mertens PR, Kopp J, Horch RE, Breitkopf K, Dooley S. Liver fibrogenesis due to cholestasis is associated with increased Smad7 expression and Smad3 signaling. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 922-932
- 36 李磊, 杨东亮. 血小板衍生生长因子在肝纤维化发生中的作用. 实用肝脏病杂志 2007; 10: 348-351
- 37 陈伟峰, 汪谦. 细胞因子网络与肝纤维化. 临床外科杂志 2005; 13: 456-458
- 38 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
- 39 Benedetti A, Di Sario A, Casini A, Ridolfi F, Bendia E, Pignini P, Tonnini C, D'Ambrosio L, Feliciangeli G, Macarri G, Svegliati-Baroni G. Inhibition of the NA(+)/H(+) exchanger reduces rat hepatic stellate cell activity and liver fibrosis: an in vitro and in vivo study. *Gastroenterology* 2001; 120: 545-556
- 40 吕沐瀚, 李昌平. 中药在细胞因子水平抗肝纤维化的研究进展. 辽宁中医药大学学报 2008; 10: 81-83
- 41 董向前, 段丽平, 马岚青, 梁兵, 廖应雷. 药物抗纤维化研究进展. 临床药理学 2009; 15: 2651-2653
- 42 曾维政, 吴晓玲, 蒋明德, 陈晓斌, 徐辉, 王钊, 熊碧君. 复方红景天对大鼠肝组织转化生长因子 β ₁mRNA表达的影响. 中国中西医结合消化杂志 2002; 10: 138-141
- 43 吴晓玲, 曾维政, 蒋明德, 王丕龙, 邓桂英, 秦建平. 红景天苷对肝纤维化大鼠Smads基因表达的影响. 第四

同行评价

本综述总结了红景天的作用机制, 对进一步深入研究有较好的参考价值, 对于今后研发红景天相关新药也具有一定的参考价值。

- 军医大学学报 2005; 26: 923-926
- 44 刘东璞, 赵振富, 卢凤美, 张辉, 张春斌. 复方红景天防治肝纤维化的实验研究. 解剖学研究 2008; 30: 340
- 45 陈艳军, 高旭珍, 康巍. 高山红景天对肝纤维化大鼠PDGF-BB mRNA表达的影响. 现代生物医学进展 2007; 7: 1144-1150
- 46 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
- 47 Li X, Meng Y, Wu P, Zhang Z, Yang X. Angiotensin II and Aldosterone stimulating NF-kappaB and AP-1 activation in hepatic fibrosis of rat. *Regul Pept* 2007; 138: 15-25
- 48 胡泰洪, 蒋祥虎, 蒋跃明, 周敏, 徐敏, 朱锐, 杨玲. 肝纤维化大鼠肝组织中NF- κ B及ERK-1 mRNA的表达. 临床肝胆病杂志 2009; 25: 23-25
- 49 Ruddell RG, Hoang-Le D, Barwood JM, Rutherford PS, Piva TJ, Watters DJ, Santambrogio P, Arosio P, Ramm GA. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 2009; 49: 887-900
- 50 赵宗豪, 梅俏, 吴军, 胡咏梅, 徐新华, 许建明. 核转录因子- κ B与大鼠肝纤维化关系的实验研究. 安徽医学 2003; 24: 1-3
- 51 Son G, Iimuro Y, Seki E, Hirano T, Kaneda Y, Fujimoto J. Selective inactivation of NF-kappaB in the liver using NF-kappaB decoy suppresses CCl4-induced liver injury and fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G631-G639
- 52 Wu ZH, Dai LL, Yu BB, Li D. [Effect of danshensu on JNK and NF-kappaB signal transduction of rat hepatic stellate cells induced by interleukin-1beta] *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2009; 29: 914-917, 921

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

汤姆森 - 路透公布 2009 年 *WJG* 影响因子 2.092

本刊讯 根据2010-06-18汤姆森-路透发布的2009年度期刊引证报告, *World Journal of Gastroenterology(WJG)*(中文刊名《世界胃肠病学杂志》)影响因子为2.092, 论文总被引次数12 740次, 特征因子0.05832, 分别位于65种国际胃肠肝病学期刊的第33位, 8位和5位。

与2008年的影响因子(2.081), 总被引次数(10 822次), 特征因子(0.05006)相比, *WJG*在2009年国际胃肠肝病学期刊中的排名分别增加了7个百分点, 4个百分点和3个百分点。(WJG编辑部主任: 程剑侠 2010-06-18)