

肝星状细胞的可塑性及其对肝纤维化的意义

张贺吉, 吴江峰, 柳长柏

张贺吉, 柳长柏, 三峡大学分子生物学研究所 湖北省宜昌市 443002

吴江峰, 三峡大学医学院 湖北省宜昌市 443002

国家自然科学基金资助项目, No. 81070348

湖北省卫生厅青年科技人才基金资助项目, No. QUX2010-28

作者贡献分布: 本综述由张贺吉与吴江峰完成, 柳长柏审核。

通讯作者: 柳长柏, 博士, 教授, 443002, 湖北省宜昌市, 三峡大学分子生物学研究所. cblu@ctgu.edu.cn

电话: 0717-6397179 传真: 0717-6397179

收稿日期: 2011-09-13 修回日期: 2011-10-18

接受日期: 2011-11-04 在线出版日期: 2011-11-28

Plasticity of hepatic stellate cells: implications for the treatment of hepatic fibrosis

He-Ji Zhang, Jiang-Feng Wu, Chang-Bai Liu

He-Ji Zhang, Chang-Bai Liu, Institute of Molecular Biology, China Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei Province, China

Jiang-Feng Wu, Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81070348; the Youth Talent Foundation of Health Department of Hubei Province, No. QUX2010-28

Correspondence to: Chang-Bai Liu, Professor, Institute of Molecular Biology, China Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei Province, China. cblu@ctgu.edu.cn

Received: 2011-09-13 Revised: 2011-10-18

Accepted: 2011-11-04 Published online: 2011-11-28

Abstract

Activation of hepatic stellate cells (HSCs) plays an important role in hepatic fibrogenesis. More and more experimental and clinical data have shown that HSCs have the capacity of multidirectional differentiation in special niches. Hepatic fibrosis may be prevented and reversed in part, if not all, by changing HSC fate. Thus, the research of HSC plasticity may break a new path for therapy of chronic hepatic diseases. This review aims to elucidate the origin, structure and plasticity of HSCs, and identify HSCs as a potential therapeutic target for liver fibrosis.

Key Words: Hepatic stellate cells; Hepatic fibrosis; Stem cell; Differentiation

Zhang HJ, Wu JF, Liu CB. Plasticity of hepatic stellate cells: implications for the treatment of hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(33): 3415-3419

摘要

在肝纤维化形成过程中, 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)发挥着重要的作用. 基础和临床研究结果显示, 在特殊的内环境因素的影响下HSC具有朝多方向分化的潜能. 对HSC命运的干预能够在一定程度上预防肝纤维化的发生, 甚至逆转肝纤维化, 因此HSC的可塑性研究可能为慢性肝病治疗开辟一条新途径. 本文就HSC的起源、结构、可塑性及其对肝纤维化的潜在治疗意义作一综述.

关键词: 肝星状细胞; 肝纤维化; 干细胞; 分化

张贺吉, 吴江峰, 柳长柏. 肝星状细胞的可塑性及其对肝纤维化的意义. *世界华人消化杂志* 2011; 19(33): 3415-3419

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3415.asp>

0 引言

肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)位于肝脏的狄氏间隙, 处于肝细胞基底面与血管内皮细胞之间, 其与肝纤维化的形成密切相关^[1-3]. HSC表面存在多种干细胞标记分子, 在一定体外条件诱导下有继续分化的潜能^[4,5], 可塑性极强, HSC所处的狄氏间隙具有与干细胞内环境相类似的特点, 为HSC作为靶点的慢性肝病治疗提供了更为广阔的空间. 本文就HSC的可塑性及其对肝纤维化的潜在应用价值作一综述.

1 HSC的起源和结构

1.1 HSC的起源 1876年, 德国Kupffer发现了肝星状细胞(sternzellen)的存在, 但具体结构并不明确^[6,7]. 日本学者发现肝窦周围有一种富含脂质小滴、并且有网状纤维包绕的细胞, 并将其命名为伊东细胞(Ito Cells)或贮脂细胞(lipocytes). 直到1971年, Wake等^[7]证实贮脂细胞就是肝星状细胞, 至此人们才揭开了肝星状细胞的真实面目, 并开始对其功能进行了研究, 逐渐发现了它与肝纤维化的相关关系^[1-3,8]. 1995年国际上正式将其命名为HSC.

HSC的胚胎起源尚不确定, 一些学者认为HSC可能是神经来源, 因为HSC中存在神经胶质

■背景资料

肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)在肝纤维化的发生、发展过程中发挥重要作用. 静止的HSC被TGF- β 等炎症因子激活, 转化为MFB, 过度合成、分泌胶原蛋白等细胞外基质, 以及基质金属蛋白酶抑制剂的表达升高是肝纤维化的关键.

■同行评议者

唐南洪, 教授, 福建医科大学附属协和医院肝胆外科研究所

■ 研发前沿

关于HSC的研究提示, 干预HSC的活化及分化方向将可能成为治疗肝纤维化的靶点, 但HSC的分化机制尚不明确, 有待进一步研究.

原纤维酸性蛋白质(glial fibrillary acidic protein, GFAP)和其他神经外胚层蛋白, 也有学者认为可能来自于内胚层的CD34⁺CK7/8⁺细胞^[8]. 最近研究证实小鼠的HSC来源于间充质细胞^[9,10]. Baba等^[11]将带有绿色荧光标记的小鼠骨髓细胞移植到年龄一致的C57BL/J小鼠骨髓中1 wk后, 在肝脏中分离出了含有绿色荧光蛋白的细胞, 其中一部分细胞存在结蛋白(desmin⁺)和GFAP⁺标记, 提示HSC可能来自骨髓.

1.2 HSC的结构 HSC位于肝脏的狄氏间隙内, 约占肝内细胞总数的5%-15%, 同肝细胞、肝窦内皮细胞、肝前体细胞及Kupffer细胞共处于一个微环境, 通过细胞因子及信号通路相互交谈(cross talking), 共同维持肝脏内环境的稳定^[12,13]. HSC形态不规则、常伸出数个星状突起^[14]. 正常状态下, HSC胞质内富含大量维生素A(其中以视黄醛居多)形成的脂质泡^[15], 合成和分泌多种胶原酶和少量细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 释放肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF), 转移生长因子 β (transforming growth factor β , TGF β)等参与肝脏的自我更新及修复^[16,17].

2 HSC的可塑性

2.1 HSC的表面特征 一般而言, 干细胞(stem cells, SC)是一类具有自我复制能力的多潜能细胞, 在一定条件下, 可以分化成各种不同功能细胞. 干细胞表面的一些独特分子在已分化的细胞中不再表达, 如中间丝蛋白Nestin, CD133, Oct-4等.

Wiese等^[18]研究表明, 在胚胎发育过程中, Nestin表达于迁移和增殖的细胞, 在成熟组织中, Nestin仅出现于一些再生区域, 是一典型的干细胞标记分子. 2009年De Kock等^[4]进一步发现, 肝脏内前体细胞也会表达Nestin蛋白. 2011年Reister等^[19]发现, HSC表达干细胞标记分子, 具有分化潜能, 可能受HSC活化过程中的DNA甲基化调控, 其中一些蛋白, 如CD133、Notch1、Notch3基因在HSC活化过程中DNA被甲基化, 而Nestin蛋白基因在HSC或者其他干细胞(如胚胎干细胞和脐带血干细胞)中无DNA甲基化现象, 而在已分化细胞(如肝细胞)中发现有DNA甲基化, 推测Nestin蛋白在未分化的HSC中可能受制于其他调控机制, 如H3组蛋白甲基化作用. CD133(又称AC133), 是一类跨膜蛋白, 属于造血干细胞和其他前体细胞的标记分子^[20,21]. Kordes

等^[22]通过分离大鼠HSC时发现, 一类CD133阳性的HSC具有典型的中间干细胞特性, 表达HSC、内皮前体细胞和单核细胞的标记分子, 如Oct-4蛋白(Oct-4是一类胚胎干细胞和生殖细胞的标记分子, 与很多细胞的分化相关^[23]), 可继续分化成为肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB). 2010年Fujii等^[24]利用四氯化碳损伤小鼠肝脏后, 发现CD133的表达显著增加, 同时HSC的标记蛋白desmin和GFAP表达亦增加, 并且CD133与desmin呈共定位表达. 肝窦内皮细胞释放的基质细胞衍生因子1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)是骨髓干细胞迁徙和归巢的一类必须蛋白^[25], 而无论是静止期HSC还是活化期HSC, 都会表达SDF-1特异性受体CXCR4, 在肝脏受损的早期阶段, HSC表面的CXCR4会与SDF-1蛋白特异性结合, 促使活化的HSC迁移并与机体免疫反应有关^[26,27].

2.2 HSC的分化潜能及相关信号通路

2.2.1 HSC的分化潜能: Sawitza等^[26,27]发现HSC除表达SDF-1特异性受体外, 还有大量干细胞信号通路分子的表达, 如Notch信号配体Jagged 1和其靶基因Hes 1, 以及Wnt信号通路中的粘连素等. Friedman^[8]发现, HSC处于肝脏内前体细胞的微环境中, 在肝脏再生的过程中也发挥着重要作用. 这些都间接说明狄氏间隙具有干细胞微环境的特点, 为其多方向分化提供可能. 实验还证明, HSC具有分化为肝细胞和内皮细胞的潜能. 其中, Kordes等^[27,28]在分离培养大鼠CD133⁺HSC时发现, CD133⁺HSC除表达HSC特有蛋白外, 还表达内皮前体细胞和单核细胞的标记分子, 在CD133⁺HSC培养期间, 若在培养基中加入血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、红细胞生成素以及白介素-6, HSC则会出现管状分支样结构, 同时表达内皮细胞标记分子一氧化氮合酶和血管内皮细胞钙E粘连蛋白; 若在培养基中加入成纤维细胞生长因子、HGF、碱性成纤维细胞生长因子以及白介素-6, 则导致HSC逐渐变圆, 同时表达肝细胞标志分子甲胎球蛋白和白蛋白; 而当CD133⁺HSC与血小板来源的生长因子(platelet-derived growth factor BB, PDGF-BB)共培养后, HSC表达内皮细胞和肝细胞的标记分子就会被抑制^[27]. 2010年Tuleuova等^[28]发现, 在胚胎干细胞中加入大量生长因子的混合物(HGF, 碱性成纤维细胞生长因子, 骨形态生成蛋白4)会促进其向肝细胞的转化, 若在培养过程中加入HSC, 这种转化的能力则被增强.

国内外大量研究已证明, 肝脏受损后产生大量炎症因子可以促使静止的HSC活化, 进而向MFB转化^[29-33]. 最近有研究表明, 活化的HSC参与上皮-间质细胞转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)过程, HSC与内皮前体细胞的标记分子在2个细胞系间相互交叉, 二者共同表达内皮细胞与间质细胞的标记蛋白^[34]. Choi等^[35]发现, 静止期HSC向肌成纤维样细胞转变的过程就是EMT的过程, 此间促进EMT的典型分子TGF- β 大量表达, 静止期HSC具有的内皮细胞特点逐渐消失, E钙粘蛋白的表达降低, 当加入EMT抑制剂BMP7后, α -SMA和I型胶原蛋白的表达受到抑制.

2.2.2 HSC分化的相关信号通路: HSC的生长存在类似干细胞的自我更新或自我调节的分子机制, 如Wnt^[36], Notch^[37], Jak-Stat^[38], Bmp, Activin/TGF/ Nodal, Hedgehog等信号转导. 研究发现分离的大鼠HSC中, Wnt信号通路处于活化状态, 粘连素的降解加剧, Pitx2c蛋白表达增加^[39], 并有靶基因Myc高表达, 以维持HSC的静止状态^[40]. Sawitza等^[27]发现HSC中Notch1蛋白会与邻近实质细胞表面的Jag1结合, 调控HSC处于静止期, 同时HSC中Notch1信号通路的靶基因(Hes 1和Hey 1)表达上调. Hedgehog信号通路则主导着HSC的活化^[41], Hedgehog存在3种同源基因SonicHedgehog(SHH)、Indian Hedgehog(IHH)和Desert Hedgehog(DHH), 分别编码Shh、Ihh和Dhh 3种蛋白, 在静止期HSC向肌成纤维样细胞转变(即EMT)的过程中, Hedgehog的配体(Shh配体)蛋白及其信号转导下游靶基因的表达均明显升高, 而静止期HSC内Hhip(Hedgehog配体的竞争性拮抗剂)的表达高于Shh配体, 发挥主导作用, 若在培养4 d的肌成纤维样细胞中加入Hedgehog信号通路的特异性阻断剂环杷明, α -SMA和I型胶原蛋白的表达则明显降低^[33]. 在大鼠、小鼠和人的HSC中都有Hedgehog信号转导通路下游分子 α 半乳糖苷酶的表达上调, 当使用该信号通路的抑制剂Cyc后, HSC的活化程度降低约50%^[42].

3 HSC可塑性与肝纤维化

在各种病因导致的慢性肝损伤启动肝纤维化, 进展成为肝硬化、甚至肝癌^[43,44]过程中, 静止的HSC被炎症因子(如转化生长因子, 结缔组织生长因子, 血小板衍生因子, 表皮生长因子等)激活, 活化的HSC向MFB转化, MFB异常增殖, 过

度合成、分泌ECM, 促进内皮素 I、血管加压素和血管紧张素 II 产生血管收缩性应答, 导致肝内门静脉高压, 活化的HSC持续分泌的炎症因子进一步放大对静止HSC的作用, 促进其活化, 上调基质金属蛋白酶抑制剂的表达等, 使过度沉积的ECM最终难以降解^[45,46]. 新近的研究表明, 在去除肝脏的损伤因素后, 肝纤维化尚有逆转的可能^[47]. 鉴于HSC在肝纤维化形成过程中发挥的重要病理作用以及其潜在的可塑性, 我们可能就以下两方面来调控肝纤维化的发展.

3.1 通过改变HSC的内环境来控制其分化方向 新近研究^[48]发现, 以表达HGF的HSC株作为饲养细胞, 可以成功地将大鼠骨髓来源的Thy-1⁺ β 2M细胞诱导为肝细胞, 分析HGF、HSC及其产生的细胞外基质为骨髓干细胞向肝细胞分化提供了适宜的微环境. 临床研究显示, 将骨髓间充质干细胞移植入受损的肝脏后, 可以改善肝脏的微环境, 在一定程度上预防肝纤维化的发生^[49]. Kordes等^[22,27]通过对大鼠肝脏内炎症因子类型的控制, 间接地影响了HSC的分化方向, 避免MFB的大量产生, 取而代之的是向内皮细胞和肝细胞转化, 从而实现了定向诱导的作用.

3.2 通过逆转EMT的发生来降低MFB的病理作用 实验证明, 在EMT过程中, 大量细胞因子及信号通路参与其中, 典型的如TGF- β 及Hedgehog信号通路^[49-51]. 因此, 控制相关细胞因子的活性以及抑制信号通路的活化将可能成为逆转EMT的关键. Kinoshita等^[52]将表达BMP7的病毒载体感染到大鼠的HSC中, 抑制了TGF- β 的表达, 通过smad1/5/8磷酸化转导BMP7介导的信号通路, 降低了I型胶原蛋白的表达, 减少了细胞外基质的沉积, 缓解了肝门静脉压力, 抑制了大鼠肝纤维化的发展. 以TGF- β 为靶点的抗肝纤维化的治疗过程中发现, 特异性抑制大鼠HSC中TGF- β 受体的表达, 可以有效降低 α -SMA和胶原蛋白的表达, 并进一步抑制MFB的形成^[53].

4 结论

迄今, 临床上尚无特异、有效的抗肝纤维化治疗, 抗肝纤维化的基础研究主要集中在抑制HSC的活化或者促进HSC的凋亡, 但效果尚不理想. HSC表面存在干细胞标记分子, 狄氏间隙与干细胞微环境类似, 这些都为HSC的多向分化提供了条件. 进一步摸索肝纤维化过程中不同状态下HSC的特征, 尤其是HSC活化过程中炎症因子种类或者比例等, 探索控制其分化方向的关键因

■相关报道

Sawitza等的最新研究报道发现, HSC所处的内环境具有前体细胞内环境的特点, CD133⁺的HSC具有前体细胞的特点, 分化方向可被调控.

■创新盘点

本文总结了HSC的可塑性, 并提出其在肝纤维化治疗应用中的可能性, 为临床肝纤维化的防治提供一个新思路.

■应用要点

通过了解HSC的特点可以发现,改变肝脏狄氏间隙的微环境来促使HSC的定向分化,以及调控HSC活化过程可能为预防或逆转肝纤维化提供新的方法。

素,通过人工干预HSC的命运可能改变肝纤维化进程,这一策略可能为预防或逆转肝纤维化提供新的思路。

5 参考文献

- Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 425-436
- Friedman SL, Roll FJ, Boyles J, and Bissell DM. Hepatic lipocytes: the principal collagen-producing cells of normal rat liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 8681-8685
- Friedman SL, Arthur MJ. Activation of cultured rat hepatic lipocytes by Kupffer cell conditioned medium. Direct enhancement of matrix synthesis and stimulation of cell proliferation via induction of platelet-derived growth factor receptors. *J Clin Invest* 1989; 84: 1780-1785
- De Kock J, Vanhaecke T, Biernaskie J, Rogiers V, Snykers S. Characterization and hepatic differentiation of skin-derived precursors from adult foreskin by sequential exposure to hepatogenic cytokines and growth factors reflecting liver development. *Toxicol In Vitro* 2009; 23: 1522-1527
- Castilho-Fernandes A, de Almeida DC, Fontes AM, Melo FU, Picanço-Castro V, Freitas MC, Orellana MD, Palma PV, Hackett PB, Friedman SL, Covas DT. Human hepatic stellate cell line (LX-2) exhibits characteristics of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Exp Mol Pathol* 2011; 91: 664-672
- Atzori L, Poli G, Perra A. Hepatic stellate cell: a star cell in the liver. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41: 1639-1642
- Wake K. "Sternzellen" in the liver: perisinusoidal cells with special reference to storage of vitamin A. *Am J Anat* 1971; 132: 429-462
- Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008; 88: 125-172
- Asahina K, Tsai SY, Li P, Ishii M, Maxson RE, Sucov HM, Tsukamoto H. Mesenchymal origin of hepatic stellate cells, submesothelial cells, and perivascular mesenchymal cells during mouse liver development. *Hepatology* 2009; 49: 998-1011
- Ramadori G, Mansuroglu T. Mesenchymal origin of hepatic stellate cells, submesothelial cells, and perivascular mesenchymal cells during mouse liver development. *Hepatology* 2009; 50: 320; author reply 320
- Baba S, Fujii H, Hirose T, Yasuchika K, Azuma H, Hoppo T, Naito M, Machimoto T, Ikai I. Commitment of bone marrow cells to hepatic stellate cells in mouse. *J Hepatol* 2004; 40: 255-260
- Suh YG, Jeong WI. Hepatic stellate cells and innate immunity in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2543-2551
- 黄艳, 黄成, 李俊. 肝纤维化病程中Kupffer细胞分泌的细胞因子对肝星状细胞活化增殖、凋亡的调控. *中国药理学通报* 2010; 26: 9-13
- 饶葱莼, 魏来. 肝星状细胞的生物学特性及活化调控机制. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 671-674
- D'Ambrosio DN, Walewski JL, Clugston RD, Berk PD, Rippe RA, Blazer WS. Distinct populations of hepatic stellate cells in the mouse liver have different capacities for retinoid and lipid storage. *PLoS One* 2011; 6: e24993
- 曲颖, 宗蕾, 陆伦根. 转化生长因子- β 信号通路与肝纤

■名词解释

HSC的可塑性: 在特定条件下, HSC可以分化为肌成纤维细胞, 肝细胞或胆管内皮细胞等, 这种多方向分化的能力被称之为HSC的可塑性。

- 维化分子治疗研究进展. *胃肠病学* 2008; 13: 692-695
- Senoo H, Yoshikawa K, Morii M, Miura M, Imai K, Mezaki Y. Hepatic stellate cell (vitamin A-storing cell) and its relative--past, present and future. *Cell Biol Int* 2010; 34: 1247-1272
 - Wiese C, Rolletschek A, Kania G, Blyszczuk P, Tarasov KV, Tarasova Y, Wersto RP, Boheler KR, Wobus AM. Nestin expression--a property of multi-lineage progenitor cells? *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2510-2522
 - Reister S, Kordes C, Sawitza I, Häussinger D. The epigenetic regulation of stem cell factors in hepatic stellate cells. *Stem Cells Dev* 2011; 20: 1687-1699
 - Yin AH, Miraglia S, Zanjani ED, Almeida-Porada G, Ogawa M, Leary AG, Olweus J, Kearney J, Buck DW. AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood* 1997; 90: 5002-5012
 - Miraglia S, Godfrey W, Yin AH, Atkins K, Warnke R, Holden JT, Bray RA, Waller EK, Buck DW. A novel five-transmembrane hematopoietic stem cell antigen: isolation, characterization, and molecular cloning. *Blood* 1997; 90: 5013-5021
 - Kordes C, Sawitza I, Müller-Marbach A, Ale-Agha N, Keitel V, Klonowski-Stumpe H, Häussinger D. CD133+ hepatic stellate cells are progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 352: 410-417
 - Schöler HR, Ruppert S, Suzuki N, Chowdhury K, Gruss P. New type of POU domain in germ line-specific protein Oct-4. *Nature* 1990; 344: 435-439
 - Fujii T, Fuchs BC, Yamada S, Lauwers GY, Kulu Y, Goodwin JM, Lanuti M, Tanabe KK. Mouse model of carbon tetrachloride induced liver fibrosis: Histopathological changes and expression of CD133 and epidermal growth factor. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 79
 - Ponomaryov T, Peled A, Petit I, Taichman RS, Habler L, Sandbank J, Arenzana-Seisdedos F, Magerus A, Caruz A, Fujii N, Nagler A, Lahav M, Szyper-Kravitz M, Zipori D, Lapidot T. Induction of the chemokine stromal-derived factor-1 following DNA damage improves human stem cell function. *J Clin Invest* 2000; 106: 1331-1339
 - Sawitza I, Kordes C, Reister S, Häussinger D. The niche of stellate cells within rat liver. *Hepatology* 2009; 50: 1617-1624
 - Kordes C, Sawitza I, Häussinger D. Hepatic and pancreatic stellate cells in focus. *Biol Chem* 2009; 390: 1003-1012
 - Tuleuova N, Lee JY, Lee J, Ramanculov E, Zern MA, Revzin A. Using growth factor arrays and micropatterned co-cultures to induce hepatic differentiation of embryonic stem cells. *Biomaterials* 2010; 31: 9221-9231
 - 尤俊勇, 王效民. 肝星状细胞的激活与凋亡相关信号通路研究进展. *中外医学研究* 2011; 9: 155-158
 - 李伟琴, 徐光华, 袁致海. 肝星状细胞与肝纤维化关系研究进展. *延安大学学报* 2009; 7: 7-9
 - Cheng K, Yang N, Mahato RI. TGF-beta1 gene silencing for treating liver fibrosis. *Mol Pharm* 2009; 6: 772-779
 - Choi SS, Syn WK, Karaca GF, Omenetti A, Moylan CA, Witek RP, Agboola KM, Jung Y, Michelotti GA, Diehl AM. Leptin promotes the myofibroblastic phenotype in hepatic stellate cells by activating the hedgehog pathway. *J Biol Chem* 2010; 285: 36551-36560
 - Ikeda N, Murata S, Maruyama T, Tamura T, Nozaki R, Kawasaki T, Fukunaga K, Oda T, Sasaki R,

- Homma M, Ohkohchi N. Platelet-derived adenosine 5'-triphosphate suppresses activation of human hepatic stellate cell: In vitro study. *Hepatol Res* 2012; 42: 91-102
- 34 Sicklick JK, Choi SS, Bustamante M, McCall SJ, Pérez EH, Huang J, Li YX, Rojkind M, Diehl AM. Evidence for epithelial-mesenchymal transitions in adult liver cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G575-G583
- 35 Choi SS, Omenetti A, Witek RP, Moylan CA, Syn WK, Jung Y, Yang L, Sudan DL, Sicklick JK, Micheliotti GA, Rojkind M, Diehl AM. Hedgehog pathway activation and epithelial-to-mesenchymal transitions during myofibroblastic transformation of rat hepatic cells in culture and cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G1093-G1106
- 36 Luis TC, Naber BA, Roozen PP, Brugman MH, de Haas EF, Ghazvini M, Fibbe WE, van Dongen JJ, Fodde R, Staal FJ. Canonical wnt signaling regulates hematopoiesis in a dosage-dependent fashion. *Cell Stem Cell* 2011; 9: 345-356
- 37 Loeffler D, Kokkaliaris KD, Schroeder T. Wnt to notch relay signaling induces definitive hematopoiesis. *Cell Stem Cell* 2011; 9: 2-4
- 38 Lakner AM, Moore CC, Gullledge AA, Schrum LW. Daily genetic profiling indicates JAK/STAT signaling promotes early hepatic stellate cell transdifferentiation. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5047-5056
- 39 Degar BA, Baskaran N, Hulspar R, Quesenberry PJ, Weissman SM, Forget BG. The homeodomain gene Pitx2 is expressed in primitive hematopoietic stem/progenitor cells but not in their differentiated progeny. *Exp Hematol* 2001; 29: 894-902
- 40 Kordes C, Sawitzka I, Häussinger D. Canonical Wnt signaling maintains the quiescent stage of hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 367: 116-123
- 41 Sicklick JK, Li YX, Choi SS, Qi Y, Chen W, Bustamante M, Huang J, Zdanowicz M, Camp T, Torbenson MS, Rojkind M, Diehl AM. Role for hedgehog signaling in hepatic stellate cell activation and viability. *Lab Invest* 2005; 85: 1368-1380
- 42 吴盛迪, 王吉耀. 抗肝纤维化治疗研究进展. *肝脏* 2009; 14: 71-73
- 43 Veidal SS, Karsdal MA, Vassiliadis E, Nawrocki A, Larsen MR, Nguyen QH, Hägglund P, Luo Y, Zheng Q, Vainer B, Leeming DJ. MMP Mediated Degradation of Type VI Collagen Is Highly Associated with Liver Fibrosis-Identification and Validation of a Novel Biochemical Marker Assay. *PLoS One* 2011; 6: e24753
- 44 王宝恩. 肝星状细胞与肝纤维化. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 197-199
- 45 Kwiecinski M, Noetel A, Elfimova N, Trebicka J, Schievenbusch S, Strack I, Molnar L, von Brandenstein M, Töx U, Nischt R, Coutelle O, Dienes HP, Odenthal M. Hepatocyte growth factor (HGF) inhibits collagen I and IV synthesis in hepatic stellate cells by miRNA-29 induction. *PLoS One* 2011; 6: e24568
- 46 Safadi R, Friedman SL. Hepatic fibrosis--role of hepatic stellate cell activation. *MedGenMed* 2002; 4: 27
- 47 王韞芳, 南雪, 张锐, 李艳华, 岳文, 闫彤, 裴雪涛. 转基因肝星状细胞定向诱导骨髓Thy-1 β 2M-细胞向肝细胞分化. *科学通报* 2004; 49: 549-553
- 48 徐静, 陈光. 骨髓间充质干细胞逆转肝纤维化的研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2291-2295
- 49 沈克平, 王海永, 胡兵. 上皮间质转化分子机制研究进展. *世界中西医结合杂志* 2011; 6: 81-89
- 50 Venkov C, Plieth D, Ni T, Karmaker A, Bian A, George AL, Neilson EG. Transcriptional networks in epithelial-mesenchymal transition. *PLoS One* 2011; 6: e25354
- 51 Yoo YA, Kang MH, Lee HJ, Kim BH, Park JK, Kim HK, Kim JS, Oh SC. Sonic Hedgehog Pathway Promotes Metastasis and Lymphangiogenesis via Activation of Akt, EMT, and MMP-9 Pathway in Gastric Cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 7061-7070
- 52 Kinoshita K, Imuro Y, Otagawa K, Saika S, Inagaki Y, Nakajima Y, Kawada N, Fujimoto J, Friedman SL, Ikeda K. Adenovirus-mediated expression of BMP-7 suppresses the development of liver fibrosis in rats. *Gut* 2007; 56: 706-714
- 53 Fu R, Wu J, Ding J, Sheng J, Hong L, Sun Q, Fang H, Xiang D. Targeting transforming growth factor β RII expression inhibits the activation of hepatic stellate cells and reduces collagen synthesis. *Exp Biol Med* (Maywood) 2011; 236: 291-297

■同行评价

本综述引用的材料较新颖, 语言通顺, 借鉴性较强。

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

●消息●

WJG 总被引频次排名位于第 174 名

本刊讯 *World Journal of Gastroenterology* (WJG)被Science Citation Index Expanded (SCIE)和MEDLINE等国际重要检索系统收录, 在国际上享有较高声誉和影响力。WJG在PubMed Central (PMC)统计, 单月独立IP地址访问58 257次, 全文网络版(HTML Full Text)下载94 888次, 全文PDF下载59 694次。另外根据基本科学指标库(essential science indicators)统计, 2000-01-01/2010-12-31, SCIE检索的临床医学(clinical medicine)期刊有1 105种, 总被引频次排名, WJG位于第174名。(2011-05-14 马连生 董事长/总编辑)