

肝星状细胞与转移性肝肿瘤

徐向南, 肖永胜, 樊嘉

徐向南, 肖永胜, 樊嘉, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所
上海市 200032

徐向南, 博士, 主要从事肿瘤微环境的相关研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81141087

作者贡献分布: 本文综述由徐向南与肖永胜完成; 樊嘉负责审校.

通讯作者: 樊嘉, 教授, 博士生导师, 200032, 上海市徐汇区医学院路136号, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所.

jiafan99@yahoo.com

收稿日期: 2013-01-22 修回日期: 2013-02-16

接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-08

Hepatic stellate cells and metastatic liver neoplasms

Xiang-Nan Xu, Yong-Sheng Xiao, Jia Fan

Xiang-Nan Xu, Yong-Sheng Xiao, Jia Fan, Liver Cancer
Institute and Zhongshan Hospital, Fudan University, Shang-
hai 200032, China

Supported by: the National Nature Science Foundation of
China, No. 81141087

Correspondence to: Jia Fan, Professor, Liver Cancer
Institute & Zhongshan Hospital, Fudan University, 136 Yix-
ueyuan Road, Xuhui District, Shanghai 200032,
China. jiafan99@yahoo.com

Received: 2013-01-22 Revised: 2013-02-16

Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-08

Abstract

Hepatic stellate cells (HSCs) were first described in the 19th century as a type of multi-functional mesenchymal cells. They are considered as the component of liver microenvironment because of their capacity to differentiate into myofibroblasts which are highly proliferative and have collagen secretion capacity. This paper reviews the interactions between tumor cells and HSCs in liver microenvironment and discusses mechanisms by which tumor-derived factors activate HSCs, and in turn, activated HSC promotes metastatic tumor growth. The interactions between tumor cells and HSCs in liver microenvironment can be regarded as an "amplification loop". The activation of HSCs is a complex process that is regulated by multiple pathways, such as the transforming growth factor- β and platelet-derived growth factor signaling pathways. HSCs provide a possible therapeutic target for liver metastases to effectively increase the survival of patients.

Key Words: Hepatic stellate cells; Liver metastases; Microenvironment; Neoplasm

Xu XN, Xiao YS, Fan J. Hepatic stellate cells and metastatic liver neoplasms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(10): 873-879 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/873.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.873>

摘要

作为一种多能的间质细胞, 肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSC) 最早是由Kupffer在19世纪首次描述, 因其可以分化为高增殖性并具有胶原分泌能力的肌成纤维细胞, 从而参与促结缔组织增生与转移性肿瘤生长而被视为肝脏微环境的一部分. 本文旨在就肿瘤细胞与HSC在肝脏微环境中的相互关系作一综述, 并讨论肿瘤来源因子激活HSC促进肿瘤生长转移的机制. 可以将肝肿瘤细胞与HSC在肝脏微环境中的相互关系形象地视为一个“放大回路”. HSC的激活是一个由转化生长因子- β (transforming growth factor- β)与血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor)信号通路等多种因素调节的复杂过程. HSC为预防肿瘤转移提供了可能的治疗靶点, 进而有效地控制肿瘤的转移并提高患者的生存率.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 肝星状细胞; 肝转移; 微环境; 肿瘤

核心提示: 可以将肝肿瘤细胞与肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSC) 在肝脏微环境中的相互关系形象地视为一个“放大回路”. HSC的激活是一个由转化生长因子- β (transforming growth factor- β)与血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor)信号通路等多种因素调节的复杂过程. HSC为预防肿瘤转移提供了可能的靶点, 进而有效地减少肿瘤的转移并提高患者的生存率.

徐向南, 肖永胜, 樊嘉. 肝星状细胞与转移性肝肿瘤. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 873-879 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/873.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.873>

■背景资料

肝星状细胞(HSC)因其可以分化为高增殖性并具有胶原分泌能力的肌成纤维细胞(MFB)从而参与促结缔组织增生与转移性肿瘤生长而被视为肝脏微环境的一部分. 本文旨在就肿瘤细胞与HSC在肝脏微环境中的相互关系做一综述.

■同行评议者

麻勇, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科; 徐洪, 副主任医师, 上海复旦大学附属中山医院

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

■ 研发前沿

HSC作为肝脏肿瘤微环境中重要的组成部分之一,其在肿瘤发生与转移中所起的作用及激活后促结缔组织增生与转移性肿瘤生长的机制是当前的研究热点。

0 引言

肝脏是诸如胃肠道癌、乳癌、肺癌、神经内分泌癌及肉瘤等许多原发性恶性肿瘤的通常转移器官^[1],并且肝转移癌仍是患者死亡的主要原因^[2],提示其可能为肿瘤细胞提供了一个利转移的微环境。这样的微环境由细胞组分与非细胞组分两部分构成^[1,3],其中非细胞组分有生长因子与细胞因子,例如:转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)以及金属蛋白酶的抑制因子(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)。细胞组分有肝细胞、窦内皮细胞、肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)、成纤维细胞及免疫细胞,如淋巴细胞与Kupffer细胞。HSC是一种肝脏特异性的多能间质细胞,本文将着重阐述。HSC在肝纤维化与门脉高压中起决定性作用^[4],因其可以分化为高增殖性并具有胶原分泌能力的肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB),从而参与促结缔组织增生与转移性肿瘤生长而被视为肝脏微环境的一部分^[1,3,5]。除了HSC,骨髓来源的纤维细胞,门管区成纤维细胞,肝细胞或是胆管细胞都是MFB的可能来源^[4]。本文旨在就肿瘤细胞与HSC在肝脏微环境中的相互关系做一综述,并讨论肿瘤来源因子激活HSC促进肿瘤生长转移的机制。

1 肝转移灶的形成依赖于肿瘤细胞与肝脏特异性基质因子的相互作用

现今有出两种理论可以用来解释肿瘤细胞这种优先转移至肝脏的器官特异性播散现象:(1)种子与土壤学说,他认为这是由种子(即肿瘤细胞)对土壤(即特异性器官)的依赖性所决定的^[6-8];(2)1920s由Ewing提出的理论则假设机械因素(诸如循环模式、血流模式及肿瘤细胞初次接触的一级毛细血管床对其特异性地捕获)是这种器官特异性播散现象必须条件^[8]。现有的研究指出,这两种理论并不互斥,肿瘤细胞的器官特异性播散是在机械与种子-土壤通用性两种因素协同作用下而得以实现的^[8]。

肝脏的血流动力学特征及其独特的微环境使得肝脏成为最常见的肿瘤转移靶器官。凭借

肝脏独特解剖位置及其毛细血管窦内曲折的血流,肝脏能有效地捕获循环肿瘤细胞,尤其是胃肠道来源的癌细胞。但是,并非所有的肿瘤细胞都能在肝脏内形成存活的转移灶。通过肝脏转移模型显示:将B16F1黑色素瘤细胞从门静脉内注入,只有不到0.02%的肿瘤细胞能在肝脏内发展为可见的转移灶^[9]。在发展为肉眼可见的转移灶前,肿瘤细胞必须经历多个选择性步骤,包括:(1)在先天性免疫反应下存活;(2)外渗至肝脏实质;(3)新生血管形成前的微转移;(4)新生血管增生与转移肿瘤细胞的增殖^[1,2]。在以上所有的步骤中,第2及第4步是其中的限速步骤。这就提示肝转移癌的形成高度依赖于肿瘤细胞与肿瘤细胞激活的肝脏特异性基质因子的相互作用。最近的研究提示HSC可能就是其中一个重要的基质因子。

2 肿瘤细胞激活HSC

最近的研究证据显示HSC由肿瘤所激活。通过将肿瘤细胞注入脾脏2 d后发现,肿瘤细胞移居至肝脏Disse间隙内并紧邻HSC,提示在体内肿瘤细胞与HSC有直接的相互作用;另一方面我所通过比较肿瘤细胞诱导激活的HSC与常规培养激活的HSC之间基因表达情况发现,诱导激活的HSC特异性地表达1 976个基因,这些基因负责编码包括促炎因子、黏附分子、细胞表面分子、免疫及信号传导等一系列与肿瘤生成生存相关的基质因子,也提示肿瘤细胞能特异性地激活HSC^[10]。体外实验中发现肿瘤细胞的条件培养基能激活HSC更进一步证实了这一结论^[11]。肿瘤的条件培养基以剂量依赖性的方式促进HSC的增殖与表达MFB特征性的 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)阳性应力纤维^[11]。体外实验发现,肝癌微环境中所富有的TGF- β 可以诱导HSC分化为MFB^[12]。结合之前所述HSC在肿瘤发生发展中所起的作用,我们可以得出结论:HSC与肿瘤细胞存在双向作用并且以一种类似于“放大回路”的方式促进肝内肿瘤细胞的转移生长。HSC在肿瘤微环境中的激活是一个复杂的过程,他需要在肿瘤细胞的旁分泌刺激与HSC的细胞内因子作用下共同完成。TGF- β 与PDGF是体外调节HSC激活最有效的两个因子。TGF- β 对于HSC激活的调节是通过TGF- β /Smad2依赖性信号通路介导的^[12]。PDGF作为对HSC最有效的生存因子及分裂素之一,他的作用是通过诸如Ras/Erk与PI3K等关键信号通

路达成的^[13]。除了TGF- β 和PDGF, 受体介导的信号级联反应、ECM介导的整合素激活也参与其中^[13,14]。鉴于肝脏肿瘤微环境的复杂性, 肝脏的其他组分也可能会与肿瘤细胞及HSC互相作用, 从而有利于HSC的激活与肿瘤的转移生长。例如: Kupffer细胞可通过释放TGF- β 1调节HSC的激活^[15], 而内皮细胞则通过产生一氧化氮来抑制HSC的激活^[16,17], 肝内局部浸润调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)亦可能通过分泌TGF- β 1及细胞间的直接接触促进HSC的增殖与透明质酸的分泌^[18]。

3 激活的肝星状细胞促进利转移微环境的形成

3.1 HSC通过转化为MFB促进肿瘤生长 与肝损伤后激活HSC的过程相似, 静息及未分化的HSC被肿瘤细胞激活后其表型获得了极大地改变并转化为MFB。其表型的改变包括: 表达 α -SMA与肌腱蛋白C, 运动性与增殖性的增强, 分泌更多的生长因子及细胞外基质。尽管MFB可来源于HSC、骨髓来源的纤维细胞、门管区成纤维细胞以及上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)后的肝细胞与胆管细胞, 但是HSC始终是肝小叶肝血窦内发生肿瘤转移时被激活并转化为MFB数量最多的一种细胞^[1]。也有学者通过细胞发育制图技术研究证明HSC、肝细胞、胆管细胞极有可能来源于同一个祖先细胞, 在特定损伤刺激下, 通过EMT/(mesenchymal-epithelial transition, MET)转化而来^[19], 共同参与肝纤维化的过程。但Scholten等^[20]所做的转基因鼠实验未能证实HSC可以发生MET, 表明直接的体内试验证据仍不充分。综合体内与体外实验数据可以发现, 激活的HSC促进肿瘤细胞的侵袭、增殖与存活。在体外实验中将肿瘤细胞与HSC共培养可以明显地提高肿瘤细胞的增殖与侵袭能力^[21]。在三维球形共培养系统中也可以得到了相似的结论, 激活的HSC能促进肿瘤细胞的生长并减少肿瘤球内部的坏死范围^[22]。与以上数据一致, 使用激活的HSC所制备的条件培养基也表现出了与体外实验一致的增强肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭的能力^[11,22-24]。在体内实验中, 将激活的HSC或MFB与肿瘤细胞共同移植入裸鼠都可导致伴随血管增生的肿瘤形成^[11,22,23,25]。进一步将Lewis肺癌细胞植入裸鼠门静脉的实验则显示出肝内转移瘤的生长与MFB的密度呈正相关^[12]。通过分析130例人肝细胞肝癌病例中激活的HSC用以

评估预后的潜能, 发现激活的HSC是影响复发率与死亡率的独立影响因素^[26]。激活的HSC还与高早期转移率相关提示他能增强肿瘤细胞在肝内播散的能力^[27]。还有发现肝内胆管细胞癌并伴随高 α -SMA表达的患者预后更差^[21]。综上所述, 激活的HSC可能提供了一个促转移性肿瘤细胞生长的微环境。

3.2 HSC为肿瘤细胞提供生长因子与细胞因子 激活的HSC能够分泌更多的生长因子与细胞因子刺激肿瘤细胞的增殖、黏附与迁移。Shimizu等^[28]已鉴定出激活HSC的条件培养基中含有PDGF-AB、HGF与TGF- β , 能够在体外增强结肠癌细胞LM-H3的增殖与迁移能力。由激活的HSC分泌的TGF- β 以旁分泌的形式作用于肿瘤细胞, 从而导致肿瘤发生并诱导肿瘤细胞的自分泌TGF- β 信号通路^[25]。研究发现在肝癌转移过程中激活的HSC分泌基质细胞衍生因子1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1), 而结肠癌细胞则表达其配体CXCR4^[27]。体外实验显示SDF-1/CXCR4这一旁分泌信号传导通路能促进肿瘤细胞的侵袭并防止其凋亡^[27]。激活后HSC分泌的HGF可通过PI3K途径^[29]促进肿瘤细胞EMT的发生^[30]。由此可见, 激活的HSC通过为肿瘤细胞提供生长因子与细胞因子促进肿瘤的生长与转移。

3.3 HSC重塑细胞外基质 ECM的高度重构有助于肿瘤细胞的侵袭与进展。MMPs与TIMP2在降解细胞基底膜中起着重要的作用, 使得肿瘤细胞得以穿过组织界限, 继而发展为远处转移。原位杂交与免疫酶谱分析发现, 在肝转移发生前激活的HSC内就能表达MMP2与TIMP2 mRNA, 并且较之无瘤肝脏标本, 肝转移标本中发现了较高水平的MMP2 mRNA与酶活性; 另一方面, 在人肝癌转移发生前, 发现激活的HSC表达并分泌ADAM9, 他能破除层黏连蛋白并与肿瘤细胞结合, 从而促进肿瘤细胞的侵袭^[24]。激活的HSC分泌的HGF可以促进肝肿瘤细胞的EMT发生, 使其表达更多的MMP2及MMP9, 从而促进肿瘤的转移^[31]。以上数据都提示HSC在降解ECM过程中通过产生蛋白水解酶促进肿瘤细胞的侵袭。HSC是肝脏纤维化过程中分泌ECM最主要的一种细胞^[4,5], 这一过程可能也有助于HSC的利转移与促生长功效。在肝癌的微环境中, 肿瘤细胞分泌的TGF- β 除了可以诱导HSC生产更多的纤维连接蛋白与I型胶原等细胞外基质组分外, 还具有明显的促肝细胞EMT

■创新盘点

本文将肿瘤细胞与HSC之间的双向作用归纳为“放大回路”模式并进行阐述, 同时总结肿瘤细胞激活HSC的机制, 详细阐述了转化生长因子- β 与血小板源性生长因子信号通路, 介绍了该领域的最新研究成果。

■应用要点

本文阐述了HSC作为肝脏肿瘤转移微环境中的一个组成部分,肿瘤细胞与HSC之间的双向作用以“放大回路”的方式促进肿瘤细胞的肝转移。HSC的激活是一个由TGF- β 与PDGF信号通路等多种因素调节的复杂过程,提示其有可能成为预防肿瘤转移的靶点,从而有效地减少肿瘤的转移并提高患者的生存率。

作用,可以使上皮细胞极性消失,上调间质细胞相关蛋白如波形蛋白等,增加胶原合成,从而促进肝脏纤维化^[32]。正是这些细胞外基质组分为肿瘤细胞的黏附与生长提供了一个合适的微环境。除了为肿瘤细胞提供物理性支持以外,细胞外基质组分还通过结合及激活肿瘤细胞表面的整合蛋白调控肿瘤细胞的黏附、侵袭及生存能力^[29,33]。例如:由ECM介导的PI3K的激活可以提高肿瘤细胞对化疗药物的抗性,从而减少肿瘤细胞的凋亡^[34]。另一方面,因结缔组织生成而导致的血供缺乏则为药物到达肿瘤细胞制造了障碍^[35]。总而言之,HSC调节导致的过量ECM在肿瘤的黏附、侵袭与生存过程中起着重要的作用。

3.4 HSC促进肿瘤血管生成 激活后的HSC除了表达 α -SMA,而且还表达一些平滑肌细胞标记,包括平滑肌肌动蛋白重链、高-钙调蛋白及心肌蛋白等,这些都提示在肿瘤血管生成过程中,HSC拥有类似于血管周细胞的功能^[36]。HSC与内皮细胞的三维共培养结果显示一种生理性血管装配模型,即HSC作为内部核心而表面则由内皮细胞构成^[36]。机制上来说,激活的HSC通过分泌VEGF及血管生成素1,2等多种血管生成因子激活内皮细胞表面受体促进他们的功能^[23,32,37,38]。肿瘤微环境中常见的缺氧环境同样能增强HSC分泌VEGF的能力,林道浙等^[39]认为门静脉血VEGF水平,大肠癌组织VEGF阳性表达与肝转移密切相关,门静脉血VEGF ≥ 250 $\mu\text{g/L}$ 且癌组织VEGF表达阳性者肝转移发生率最高;另一方面,HSC来源的ECM通过激活内皮细胞内的信号级联放大通路促进血管生成^[34]。综上所述,HSC可以促进肿瘤血管生成,进而促进肿瘤转移性生长。

3.5 HSC抑制抗肿瘤免疫反应 尽管通过促结缔增生反应制造物理性屏障将肿瘤细胞与炎症细胞分隔开,从而逃避免疫打击早已被大家所认识,但HSC的免疫调节作用最近才受人关注。HSCs的免疫抑制功能表现在产生抑制性细胞因子、诱导特异性细胞毒性T细胞凋亡、促进Treg扩增等^[40]。体外实验中发现,HSC可以抑制T细胞的增殖,而这种免疫抑制能力是通过分泌B7-H1与T细胞表面受体结合继而抑制增殖与诱导凋亡达成的^[41,42]。在体内试验中,通过比较肿瘤组织内的浸润淋巴细胞发现,较之单纯的HCC植入组,HSC与HCC共植入组的肿瘤组织内含有更少的CD3⁺、CD4⁺及CD8⁺淋巴细胞,

并且共植入组的凋亡指数是单独组的两倍^[23]。除了以上数据,多项研究显示,激活的HSC还能产生具有强免疫抑制能力的TGF- β 及白介素-10(interleukin-10, IL-10)^[43,44]。活化的HSCs与Treg在数量上呈正相关,且与患者的不良预后密切相关^[23]。另有学者研究发现,HSCs通过增加Treg,抑制效应性T的细胞不良反应,从而使HCC细胞逃避机体的免疫监视而迅速增殖^[23,45]。由此可见,HSC促进肿瘤细胞的侵袭与转移部分与其免疫抑制作用有关。

4 HSC可作为治疗转移性肿瘤转移的靶点

尽管TGF- β 在肿瘤组织活检中体现出其作用的复杂性,因其根据肿瘤的恶性程度既能抑制又能促进肿瘤生长,但是TGF- β 的过表达与肿瘤转移及较差的预后相关这一概念已被广泛接受^[44,46]。由于TGF- β 是对于HSC激活及肿瘤结缔组织增生最有效的细胞因子之一,因此针对TGF- β 通路的治疗则提供了一种肿瘤细胞与基质细胞并重的治疗策略。TGF- β 拮抗剂的临床应用可以通过其在肿瘤微环境中的部分抑制效应而防止肿瘤转移。用于肝细胞癌、肾癌治疗的索拉非尼体外具有抑制TGF- β 信号通路的作用^[47]。此外格列卫、舒尼替尼及索拉非尼等已被认可的抗癌药物针对的都是HSC激活的另外一个细胞因子PDGF受体的多种酪氨酸激酶抑制剂,这些药物在一定程度上可抑制结缔组织增生反应及肿瘤-基质的相互作用。事实上,通过肝纤维化动物模型试验已经验证了这些药物可以在体内抑制HSC的激活及肝脏纤维化并用以治疗癌症患者^[40,48-50],现已经投入临床应用并取得不俗的疗效。此外,传统中药熊胆也已通过体外实验证明其抑制HSCs所介导的免疫抑制活性的作用^[51],显示其可能也有治疗及预防肿瘤转移的潜能。

5 结论

HSC可被视为肝脏利肿瘤转移微环境中的一个组成部分。肿瘤细胞诱导HSC的激活,继而激活的HSC刺激转移性肿瘤细胞的生长。肿瘤细胞与HSC之间的双向作用以“放大回路”的方式促进肿瘤细胞的肝转移。HSC的激活是一个由TGF- β 与PDGF信号通路等多种因素调节的复杂过程,为预防肿瘤转移提供了可能的治疗靶点,从而有效地减少肿瘤的转移并提高患者的生存率。

6 参考文献

- 1 Vidal-Vanaclocha F. The prometastatic micro-environment of the liver. *Cancer Microenviron* 2008; 1: 113-129 [PMID: 19308690 DOI: 10.1007/s12307-008-0011-6]
- 2 Ahmad SA, Berman RS, Ellis LM. Biology of colorectal liver metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 135-150 [PMID: 12735135 DOI: 10.1016/S1055-3207(02)00078-9]
- 3 Yang JD, Nakamura I, Roberts LR. The tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: current status and therapeutic targets. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 35-43 [PMID: 20946957 DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.10.007]
- 4 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669 [PMID: 18471545 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003]
- 5 Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 392-401 [PMID: 16572188 DOI: 10.1038/nrc1877]
- 6 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *The Lancet* 1889; 133: 571-573 [DOI: 10.1016/S0140-6736(00)49915-0]
- 7 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev* 1989; 8: 98-101 [PMID: 2673568]
- 8 Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 563-572 [PMID: 12154349 DOI: 10.1038/nrc865]
- 9 Luzzi KJ, MacDonald IC, Schmidt EE, Kerkvliet N, Morris VL, Chambers AF, Groom AC. Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. *Am J Pathol* 1998; 153: 865-873 [PMID: 9736035 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65628-3]
- 10 Xia Y, Chen R, Song Z, Ye S, Sun R, Xue Q, Zhang Z. Gene expression profiles during activation of cultured rat hepatic stellate cells by tumoral hepatocytes and fetal bovine serum. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 309-321 [PMID: 19727817 DOI: 10.1007/s00432-009-0666-5]
- 11 Okabe H, Beppu T, Hayashi H, Ishiko T, Masuda T, Otao R, Horlad H, Jono H, Ueda M, Phd SS, Ando Y, Baba H. Hepatic stellate cells accelerate the malignant behavior of cholangiocarcinoma cells. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1175-1184 [PMID: 21042948 DOI: 10.1245/s10434-010-1391-7]
- 12 Tang LX, He RH, Yang G, Tan JJ, Zhou L, Meng XM, Huang XR, Lan HY. Asiatic acid inhibits liver fibrosis by blocking TGF-beta/Smad signaling in vivo and in vitro. *PLoS One* 2012; 7: e31350 [PMID: 22363627 DOI: 10.1371/journal.pone.0031350]
- 13 Eng FJ, Friedman SL. Transcriptional regulation in hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 385-395 [PMID: 11586467 DOI: 10.1055/s-2001-17553]
- 14 Mann J, Mann DA. Transcriptional regulation of hepatic stellate cells. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61: 497-512 [PMID: 19393271 DOI: 10.1016/j.addr.2009.03.011]
- 15 Wang J, Leclercq I, Brymora JM, Xu N, Ramezani-Moghadam M, London RM, Brigstock D, George J. Kupffer cells mediate leptin-induced liver fibrosis. *Gastroenterology* 2009; 137: 713-723 [PMID: 19375424 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.011]
- 16 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 [PMID: 15920170 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62495-9]
- 17 Langer DA, Das A, Semela D, Kang-Decker N, Hendrickson H, Bronk SF, Katusic ZS, Gores GJ, Shah VH. Nitric oxide promotes caspase-independent hepatic stellate cell apoptosis through the generation of reactive oxygen species. *Hepatology* 2008; 47: 1983-1993 [PMID: 18459124 DOI: 10.1002/hep.22285]
- 18 陆小蒨, 陈永平, 阳韬, 程媛, 金晓芝, 申春燕, 刘俊, 王春莹, 王晓东, 林镭. 调节性T细胞对肝星状细胞增殖及透明质酸分泌的影响. *临床肝胆杂志* 2012; 28: 39-43
- 19 Yang L, Jung Y, Omenetti A, Witek RP, Choi S, Vandongen HM, Huang J, Alpini GD, Diehl AM. Fate-mapping evidence that hepatic stellate cells are epithelial progenitors in adult mouse livers. *Stem Cells* 2008; 26: 2104-2113 [PMID: 18511600 DOI: 10.1634/stemcells.2008-0115]
- 20 Scholten D, Osterreicher CH, Scholten A, Iwaisako K, Gu G, Brenner DA, Kisseleva T. Genetic labeling does not detect epithelial-to-mesenchymal transition of cholangiocytes in liver fibrosis in mice. *Gastroenterology* 2010; 139: 987-998 [PMID: 20546735 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.05.005]
- 21 Okabe H, Beppu T, Hayashi H, Horino K, Masuda T, Komori H, Ishikawa S, Watanabe M, Takamori H, Iyama K, Baba H. Hepatic stellate cells may relate to progression of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2555-2564 [PMID: 19548033 DOI: 10.1245/s10434-009-0568-4]
- 22 Amann T, Bataille F, Spruss T, Mühlbauer M, Gäbele E, Schölmerich J, Kiefer P, Bosserhoff AK, Hellerbrand C. Activated hepatic stellate cells promote tumorigenicity of hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2009; 100: 646-653 [PMID: 19175606 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01087.x]
- 23 Zhao W, Zhang L, Yin Z, Su W, Ren G, Zhou C, You J, Fan J, Wang X. Activated hepatic stellate cells promote hepatocellular carcinoma development in immunocompetent mice. *Int J Cancer* 2011; 129: 2651-2661 [PMID: 21213212 DOI: 10.1002/ijc.25920]
- 24 Mazzocca A, Coppari R, De Franco R, Cho JY, Libermann TA, Pinzani M, Toker A. A secreted form of ADAM9 promotes carcinoma invasion through tumor-stromal interactions. *Cancer Res* 2005; 65: 4728-4738 [PMID: 15930291 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4449]
- 25 Mikula M, Proell V, Fischer AN, Mikulits W. Activated hepatic stellate cells induce tumor progression of neoplastic hepatocytes in a TGF-beta dependent fashion. *J Cell Physiol* 2006; 209: 560-567 [PMID: 16883581 DOI: 10.1002/jcp.20772]
- 26 Ju MJ, Qiu SJ, Fan J, Xiao YS, Gao Q, Zhou J, Li YW, Tang ZY. Peritumoral activated hepatic stellate cells predict poor clinical outcome in hepatocellular carcinoma after curative resection. *Am J Clin Pathol* 2009; 131: 498-510 [PMID: 19289585 DOI: 10.1309/AJCP86PPBNGOHNLL]
- 27 Matsusue R, Kubo H, Hisamori S, Okoshi K, Takagi

■同行评价

本文总结了肿瘤细胞与HSC在肝脏微环境中的相互关系及HSC促进肿瘤生长转移的机制, 具有较好的参考价值; 文章内容较为全面, 基本反映该领域的最新研究成果, 学术价值很好。

- H, Hida K, Nakano K, Itami A, Kawada K, Nagayama S, Sakai Y. Hepatic stellate cells promote liver metastasis of colon cancer cells by the action of SDF-1/CXCR4 axis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2645-2653 [PMID: 19588204 DOI: 10.1245/s10434-009-0599-x]
- 28 Shimizu S, Yamada N, Sawada T, Ikeda K, Kawada N, Seki S, Kaneda K, Hirakawa K. In vivo and in vitro interactions between human colon carcinoma cells and hepatic stellate cells. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 1285-1295 [PMID: 11123428 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2000.tb00916.x]
 - 29 Nagaprashantha LD, Vatsyayan R, Lelsani PC, Awasthi S, Singhal SS. The sensors and regulators of cell-matrix surveillance in anoikis resistance of tumors. *Int J Cancer* 2011; 128: 743-752 [PMID: 20949625 DOI: 10.1002/ijc.25725]
 - 30 Guarino M. Epithelial-mesenchymal transition and tumour invasion. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 2153-2160 [PMID: 17825600 DOI: 10.1016/j.biocel.2007.07.011]
 - 31 王庆军, 孙抒, 李宏丹, 魏嘉, 苏荣健. 肝细胞生长因子对肝癌细胞侵袭和转移的影响. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3152-3156
 - 32 Kaimori A, Potter J, Kaimori JY, Wang C, Mezey E, Koteish A. Transforming growth factor-beta1 induces an epithelial-to-mesenchymal transition state in mouse hepatocytes in vitro. *J Biol Chem* 2007; 282: 22089-22101 [PMID: 17513865 DOI: 10.1074/jbc.M700998200]
 - 33 Cox D, Brennan M, Moran N. Integrins as therapeutic targets: lessons and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 804-820 [PMID: 20885411 DOI: 10.1038/nrd3266]
 - 34 Hodgkinson PS, Mackinnon AC, Sethi T. Extracellular matrix regulation of drug resistance in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Biol* 2007; 83: 733-741 [PMID: 17852559 DOI: 10.1080/09553000701570204]
 - 35 Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, Gopinathan A, McIntyre D, Honess D, Madhu B, Goldgraben MA, Caldwell ME, Allard D, Frese KK, Denicola G, Feig C, Combs C, Winter SP, Ireland-Zecchini H, Reichelt S, Howat WJ, Chang A, Dhara M, Wang L, Rückert F, Grützmann R, Pilarsky C, Izeradjene K, Hingorani SR, Huang P, Davies SE, Plunkett W, Egorin M, Hruban RH, Whitebread N, McGovern K, Adams J, Iacobuzio-Donahue C, Griffiths J, Tuveson DA. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science* 2009; 324: 1457-1461 [PMID: 19460966 DOI: 10.1126/science.1171362]
 - 36 Wirz W, Antoine M, Tag CG, Gressner AM, Korff T, Hellerbrand C, Kiefer P. Hepatic stellate cells display a functional vascular smooth muscle cell phenotype in a three-dimensional co-culture model with endothelial cells. *Differentiation* 2008; 76: 784-794 [PMID: 18177423 DOI: 10.1111/j.1432-0436.2007.00260.x]
 - 37 Torimura T, Ueno T, Kin M, Harada R, Taniguchi E, Nakamura T, Sakata R, Hashimoto O, Sakamoto M, Kumashiro R, Sata M, Nakashima O, Yano H, Kojiro M. Overexpression of angiotensinogen and angiotensinogen-converting enzyme in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 40: 799-807 [PMID: 15094228 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.01.027]
 - 38 Olaso E, Salado C, Egilegor E, Gutierrez V, Santisteban A, Sancho-Bru P, Friedman SL, Vidal-Vana-clocha F. Proangiogenic role of tumor-activated hepatic stellate cells in experimental melanoma metastasis. *Hepatology* 2003; 37: 674-685 [PMID: 12601365 DOI: 10.1053/jhep.2003.50068]
 - 39 林道浙, 陈积贤, 潘升华, 郑一双, 李克诚, 余铭, 吴伟力, 张仁虎, 梁美珍, 林肖, 贺新伟. 门静脉血管内皮生长因子测定联合免疫组化预测大肠癌患者肝转移的研究. *中国全科医学* 2010; 13: 1416-1417
 - 40 Yang HR, Chou HS, Gu X, Wang L, Brown KE, Fung JJ, Lu L, Qian S. Mechanistic insights into immunomodulation by hepatic stellate cells in mice: a critical role of interferon-gamma signaling. *Hepatology* 2009; 50: 1981-1991 [PMID: 19821484 DOI: 10.1002/hep.23202]
 - 41 Yu MC, Chen CH, Liang X, Wang L, Gandhi CR, Fung JJ, Lu L, Qian S. Inhibition of T-cell responses by hepatic stellate cells via B7-H1-mediated T-cell apoptosis in mice. *Hepatology* 2004; 40: 1312-1321 [PMID: 15565659 DOI: 10.1002/hep.20488]
 - 42 Chen CH, Kuo LM, Chang Y, Wu W, Goldbach C, Ross MA, Stolz DB, Chen L, Fung JJ, Lu L, Qian S. In vivo immune modulatory activity of hepatic stellate cells in mice. *Hepatology* 2006; 44: 1171-1181 [PMID: 17058227 DOI: 10.1002/hep.21379]
 - 43 Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008; 88: 125-172 [PMID: 18195085 DOI: 10.1152/physrev.00013.2007]
 - 44 Yingling JM, Blanchard KL, Sawyer JS. Development of TGF-beta signalling inhibitors for cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 1011-1022 [PMID: 15573100 DOI: 10.1038/nrd1580]
 - 45 Zhao W, Su W, Kuang P, Zhang L, Liu J, Yin Z, Wang X. The role of hepatic stellate cells in the regulation of T-cell function and the promotion of hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2012; 41: 457-464 [PMID: 22641338 DOI: 10.3892/ijo.2012.1497]
 - 46 Nam JS, Terabe M, Mamura M, Kang MJ, Chae H, Stuelten C, Kohn E, Tang B, Sabzevari H, Anver MR, Lawrence S, Danielpour D, Lonning S, Berzofsky JA, Wakefield LM. An anti-transforming growth factor beta antibody suppresses metastasis via cooperative effects on multiple cell compartments. *Cancer Res* 2008; 68: 3835-3843 [PMID: 18483268 DOI: 10.1158/0008-5472]
 - 47 Chen YL, Lv J, Ye XL, Sun MY, Xu Q, Liu CH, Min LH, Li HP, Liu P, Ding X. Sorafenib inhibits transforming growth factor β 1-mediated epithelial-mesenchymal transition and apoptosis in mouse hepatocytes. *Hepatology* 2011; 53: 1708-1718 [PMID: 21360571 DOI: 10.1002/hep.24254]
 - 48 Tugues S, Fernandez-Varo G, Muñoz-Luque J, Ros J, Arroyo V, Rodés J, Friedman SL, Carmeliet P, Jiménez W, Morales-Ruiz M. Antiangiogenic treatment with sunitinib ameliorates inflammatory infiltrate, fibrosis, and portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology* 2007; 46: 1919-1926 [PMID: 17935226 DOI: 10.1002/hep.21921]
 - 49 Yoshiji H, Noguchi R, Kuriyama S, Ikenaka Y, Yoshii J, Yanase K, Namisaki T, Kitade M, Masaki T, Fukui H. Imatinib mesylate (STI-571) attenuates liver fibrosis development in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G907-G913 [PMID: 15618280 DOI: 10.1152/ajpgi.00420.2004]
 - 50 Wang Y, Gao J, Zhang D, Zhang J, Ma J, Jiang H. New insights into the antifibrotic effects of sorafenib

on hepatic stellate cells and liver fibrosis. *J Hepatol* 2010; 53: 132-144 [PMID: 20447716 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.02.027]
51 Zhou CS, Yin ZY, Zhao WX, Zhang L, You JY, Su

WX, Fan J, Wang XM. Bear bile inhibits the immunosuppression activity of hepatic stellate cells in vivo. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1529-1536 [PMID: 22683969 DOI: 10.5754/hge10637]

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周一组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成. (《世界华人消化杂志》编辑部)