

上皮-间质转化与肝纤维化的研究进展

王靖思, 刘玉琴, 陈兰羽, 顾 蓓, 孙桂芝

王靖思, 孙桂芝, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科 北京市 100053

刘玉琴, 顾蓓, 中国医学科学院中国协和医科大学基础医学研究所 北京市 100005

陈兰羽, 中国中医科学院广安门医院感染病科 北京市 100053

王靖思, 在读博士生, 主要从事中西医结合防治肿瘤的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81072970

作者贡献分布: 课题设计由孙桂芝、刘玉琴与陈兰羽共同完成; 文献分析由王靖思与顾蓓共同完成; 论文撰写由王靖思完成。

通讯作者: 孙桂芝, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 博士后导师, 100053, 北京市北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科. whongzhong@263.net

电话: 010-88001630

收稿日期: 2014-04-17 修回日期: 2014-05-19

接受日期: 2014-05-21 在线出版日期: 2014-07-18

Epithelial-mesenchymal transition and hepatic fibrosis

Jing-Si Wang, Yu-Qin Liu, Lan-Yu Chen, Bei Gu, Gui-Zhi Sun

Jing-Si Wang, Gui-Zhi Sun, Department of Oncology, Guang'an Men Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100053, China

Yu-Qin Liu, Bei Gu, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100005, China

Lan-Yu Chen, Department of Infectious Diseases, Guang'an Men Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100053, China

Supported by: the National Natural Science Foundation, No. 81072970

Correspondence to: Gui-Zhi Sun, Professor, Chief Physician, Guang'an Men Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Science, 5 Beixiang, Beijing 100053, China. whongzhong@263.net

Received: 2014-04-17 Revised: 2014-05-19

Accepted: 2014-05-21 Published online: 2014-07-18

Abstract

Liver fibrosis is a key step of the "hepatitis - liver fibrosis/cirrhosis - liver cancer" sequence, and effective control and even reverse of liver fibrosis are imperative to prevent the development of liver cancer. Epithelial-mesenchymal transition is a hotspot in research of liver fibrosis, and numerous *in vivo* and *in vitro* experiments have been done in recent years. This paper reviews the relationship between epithelial-mesenchymal transition and hepatic fibrosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic fibrosis; Epithelial-mesenchymal transition

Wang JS, Liu YQ, Chen LY, Gu B, Sun GZ. Epithelial-mesenchymal transition and hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(20): 2857-2862 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2857.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i20.2857>

摘要

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是“肝炎-HF/肝硬化-肝癌”三部曲中的重要环节, 有效控制甚至逆转HF势在必行且任重道远, 上皮-间充质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是目前HF领域研究热点, 国内外对于其进行了大量体内及体外的HF实验研究, 现对近年来HF与黏膜进行综述, 相信明确研究其相关机制有希望为HF研究提供一定的理论基础。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝纤维化; 上皮-间充质细胞转化

核心提示: 理论认为上皮-间充质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)/间质-上皮转化(mesenchymal-epithelial transitions, MET)之间的平衡关系可以影响慢性肝病的结局。如果EMT超过MET, 那么肝脏修复以纤维化为主; 如果MET超过EMT, 那么正常上皮增生、肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)可以得到逆转, 因此通过抑制EMT减轻或逆转HF, 有希望成为抗纤维化研究新的靶点。

王靖思, 刘玉琴, 陈兰羽, 顾蓓, 孙桂芝. 上皮-间质转化与肝纤维化的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(20): 2857-2862 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2857.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i20.2857>

0 引言

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是由于病毒感染(特别是乙型病毒性肝炎或丙型病毒性肝炎)、胆汁淤积、代谢性疾病、持续酒精滥用或自身免疫性肝病造成的结果^[1]。HF是肝组织对长期

■背景资料

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是肝脏受损后向肝硬化进展的重要环节, 有效控制甚至逆转肝纤维化具有重大意义, 上皮-间充质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是目前肝纤维化领域研究热点, 国内外对于其进行了大量体内及体外的肝纤维化实验研究。

■同行评议者

吴江峰, 副教授, 三峡大学医学院形态学部

■研发前沿

本文以上皮-间质转化与肝纤维化的关系进行文献综述,从EMT简介、EMT与肝纤维化的体内实验和体外实验研究、肝源EMT相关信号通路研究几个方面综合论述,但EMT与肝纤维化具体相关机制尚未明确,仍需进行进一步研究。

慢性损伤的修复反应,是多种细胞氧化应激细胞因子和生长因子等复杂作用的结果^[2],病理意义上的HF是指肝小叶的丧失,从而导致纤维形成和基质降解的紊乱。他是以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分的过度增生与异常沉积和肝脏功能减退为主要特征。HF具体发生机制尚不明确,并且临床没有特效药物治疗,值得我们深入研究。近年来,研究发现^[3]各种创伤和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)引起的上皮-间充质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是导致HF的重要因素,同时EMT也是目前HF领域研究热点,本文现对近5年相关文献进行EMT与HF相关研究进展进行分析。

1 EMT

1.1 EMT定义 EMT是Greenberg和Hay在1982年首次提出的概念,他们在凝胶中培养的晶状体上皮细胞失去了极性,转变成成为具有伪足的间质样细胞^[4]。EMT是指上皮细胞在一些因素的作用下,失去极性,细胞间紧密连接和黏附连接,获得了浸润性和游走迁移能力,变成具备间质细胞形态和特性的细胞^[5]。EMT的生物学现象首先被用于描述在多细胞生物胚胎发生过程中,例如在组织发育、器官发育等正常的生理过程中,也与器官纤维化和肿瘤的发生、转移等病理过程有密切关系^[6,7]。

1.2 EMT分类 通常将EMT分为3型:1型EMT与胚胎形成及器官发育有关,还可以通过间质-上皮转化(mesenchymal-epithelial transitions, MET)逆转产生新的上皮;2型EMT与组织的修复相关,在创伤和炎症损伤刺激后可以产生成纤维细胞及其他相关细胞的重构组织;3型EMT与肿瘤形成与转移相关,多出现在新生的细胞中,由整合素、Notch、Wnt/beta-catenin和Ras等癌基因信号通路介导。

1.3 EMT的特征 EMT的主要特征^[8]: (1)细胞黏附相关分子E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达降低,使得细胞间的黏附力减弱,细胞间变得分散; (2)细胞间的骨架重排,细胞骨架由角蛋白骨架变成波形蛋白骨架; (3)上皮细胞由排列紧密的圆形或方形细胞变成排列松散的梭形细胞形状; (4)获得纤维原细胞或间质细胞的特性,比如:纤连蛋白(fibronectin)、波形蛋白(Vimentin)、Snail、Twist等间质标志蛋白的表达上调。

1.4 EMT的过程 EMT的分子基础EMT是一个复

杂的动态演变过程,主要涉及: (1)上皮细胞松解. 在EMT中,间皮细胞间紧密连接和黏附连接松解,细胞微绒毛消失,失去细胞极性. 黏附连接是由细胞外的E-cadherin等相互交联而形成. E-cadherin在转分化的间皮细胞中表达进行性下降,而在来源于骨髓的CD34⁺细胞的腹膜成纤维母细胞中则完全不表达,提示E-cadherin可以作为腹膜间皮细胞EMT的特异生物标志物; (2)细胞骨架重构及 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)表达增多: 在EMT中,角蛋白表达减少而新表达波形蛋白(Vimentin)和 α -SMA; (3)细胞基底膜降解、破坏: 细胞基底膜的完整性是维持间皮细胞形态的重要结构基础,基底膜完整性的破坏可触发EMT的发生. 组织纤溶酶原激活剂可增强基质金属蛋白酶-9表达,破坏基底膜,促进EMT发生; (4)细胞迁移和侵袭能力增加: 间皮细胞形态变化及细胞与基质之间黏附关系的丧失、基底膜的降解破坏及 α -SMA的表达使得转分化细胞穿越基底膜游走至间质及聚集能力增强^[9]。

2 EMT与HF

在3型EMT中,2型EMT与器官纤维化、损伤修复及组织再生密切相关^[10],有理论认为EMT/MET之间的平衡关系可以影响慢性肝病的结局. 如果EMT超过MET,那么肝脏修复以纤维化为主; 如果MET超过EMT,那么正常上皮增生、肝脏纤维化可以得到逆转,因此通过抑制EMT减轻或逆转HF,有望成为抗纤维化研究新的靶点^[11]。

2.1 EMT与HF体内研究 近年来对于HF与EMT相关关系进行了大量研究. 吴雄健等^[12]研究TGF- β 1-Smad3-ILK信号转导通路与大鼠HF之间的关系,发现大鼠肝组织纤维化与TGF- β 1-Smad3和整合素连接激酶(integrin-linked kinase, ILK)的表达有关,如果能够继续深入研究或许有可能为HF的防治提供新的理论依据. Pratap等^[13]发现胆管结扎的小鼠肝脏内Hedgehog信号通路中EMT的标志物N-钙黏蛋白(N-cadherin)、 α -SMA、S100A4水平升高,说明胆管结扎的小鼠肝脏组织发生了EMT,并且认为Hedgehog信号通路在EMT过程中发挥重要作用,有望做为HF的治疗靶点. 陈少隆等^[14]观察了EMT在小鼠HF进展过程中的动态变化,及给予骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP-7)治疗后的影响,发现随着HF的进展EMT

■相关报道

陈肯等研究肝内上皮细胞通过上皮-间质转化形成成纤维细胞,促进细胞外基质沉积促进肝纤维化进程为主要内容介绍,论述了肝内上皮细胞与EMT之间的关系。

相关指标的表达逐渐增强, 给予BMP-7治疗后可以抑制EMT的发生. Yue等^[15]发现肝细胞核因子4α(hepatocyte nuclear factor 4 alpha, HNF4α)可以抑制TGF-β诱导的肝星状细胞及肝细胞的EMT, 可以减轻大鼠的HF. Xue等^[16]发现在*Smad*转基因小鼠中, 高表达*Smad7*可以减弱TGF-β诱导的EMT, 保护肝脏, 减轻肝纤维化.

2.2 EMT与HF体外研究 近年来, 大量的体外实验证明肝星状细胞、胆管细胞和肝细胞等3种肝脏细胞经体外培养可以发生上皮细胞-间质细胞之间的转化(EMT或MET)^[17]. 胡代曦等^[18]分别将空载体携带绿色荧光蛋白基因的腺病毒(adenovirus-green fluorescent protein, Ad-GFP)以及表达Wnt3的腺病毒Ad-GFP-Wnt3转到小鼠肝前体细胞内, 发现高表达Wnt3的细胞从多边形变成了长梭形, 并且细胞迁移能力较前增高, 此外其间质标志物Vimentin、N-cadherin和*twist1*表达上调, 说明Wnt3可以使小鼠肝前体细胞发生EMT, 认为其可能参与了HF的发生、发展. 赵礼金等^[19]使用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)使人肝内胆管上皮细胞(human intrahepatic biliary epithelial cells, HIBEpiC)发生了EMT, 而通过抑制TGF-β或*Smad2/3*, 可以逆转EMT, 认为TGF-β1或*Smad2/3*有望成为预防胆道周围纤维化的靶点. 肝星状细胞具备EMT/MET的特性, 肝星状细胞活化形成成纤维细胞是HF的中心环节, Kaimori等^[20]发现, 运用TGF-β刺激新鲜分离的肝星状细胞和肝祖细胞, 能够使其转化成间充质细胞, 同时EMT相关指标波形蛋白和I型胶原蛋白的表达上调而E-钙黏蛋白的表达下调. 吴冬等^[21]发现在静息状态下, 大鼠肝星状细胞在体内实验和体外实验中均表达E-cadherin和β-连环蛋白, HSC被激活后, 上皮细胞标志物E-cadherin可以转变成间质细胞标志物N-cadherin, 认为肝星状细胞可以通过EMT激活形成肌成纤维细胞, 从而参与肝纤维化发生发展的过程. 一些学者^[22-24]认为肝星状细胞可能是正在发生部分EMT的上皮来源细胞, 或者是卵原细胞/肝前体细胞的一种特殊形态, 因为研究发现原代大鼠星状细胞的一个成熟亚群表达干细胞标志-CD133, 并且在不同的培养条件下可以分化成成纤维细胞或干细胞. Torre等^[25]通过综述发生在肝脏细胞中的EMT/MET现象, 认为EMT的主管基因-*Snail*和肝细胞分化的主管基因-*HNF4α*起着非常重要的作用. 进一步发现,

维持EMT/MET的动态平衡以及肝细胞和肝前体细胞分化的是一些特殊的microRNAs^[26-28].

3 肝源EMT相关的信号通路

在组织纤维化的过程中, 许多因素(如激素、蛋白酶、细胞因子、细胞外信号等)诱导EMT, 并且通过复杂的信号传导通路引起EMT. 相关信号通路主要有: TGF-β1/*Smad*信号通路、受体酪氨酸激酶Ras-MAPK信号通路和Wnt/β-catenin信号传导通路等^[29,30].

3.1 TGF-β信号传导通路 TGF-β超家族是一类具有旁分泌及自分泌作用的细胞因子, 由多种细胞因子如TGF-β^[31](5种异构体)、骨形态发生蛋白、激活素等组成, 可以由肝细胞、肝星状细胞和Kupffer细胞等分泌. 其中TGF-β1是公认的EMT诱导剂, 可以单独诱发并完成整个EMT的过程, 从而导致纤维化的发生^[32], 被认为是目前最重要的致HF的细胞因子之一. TGF-β分子主要是通过β-整合素信号传导通路诱导*Smad*(主要为*Smad3*)分子依赖的细胞转录过程的发生, 还可以通过Non-*Smad*信号通路诱导EMT^[33].

3.1.1 TGF-β/*Smad*信号通路介导EMT: 所有体细胞中几乎均存在TGF受体, 主要有3种: TGF-βR I (ALK5)、TGF-βR II 与TGF-βRII, TβRIII能够促进TGF-β与TβR II 的结合^[34]. 大分子无活性TGF-β被激活后, 直接通过TβRIII与二聚体的TβR II 结合后通过募集磷酸化TβR I 的甘氨酸和丝氨酸富集的GS功能区和两个TβR I 来活化TβR I, 从而激活细胞对TGF-β的反应. TGF-β^[35]通过将*Smad2*和*Smad3*的C-末端磷酸化诱导受体复合体的激活, 磷酸化的*Smad2*和*Smad3*将与*Smad4*形成三聚体, 然后转移至细胞核, 与DNA结合转录因子一起参与激活或抑制目的基因的转录过程. 所以, *Smad2*和*Smad3*与*Smad4*结合后便成为TGF-β诱导EMT的转录调节剂. 而*Smad6*和*Smad7*抑制了由*Smad*调控受体的激活. TGF-β通过*Smad*信号通路可以激活很多转录因子, 如*Snail*、*ZEB1*、*Slug*、*Twist*等^[36], 进而能够引起上皮生物标志物如E-cadherin等表达下调而间质生物标志物N-cadherin、Vimentin等表达上调. TGF-β通路主要诱导HF相关的2型EMT过程, 是作用较明确的诱导EMT的信号通路, 与HF的发生发展密切相关^[37].

3.1.2 Non-*Smad*信号通路: TGF-β还可激活其活化激酶(TGFβ-activated kinase 1, TAK-1), 从而激

■创新盘点

从EMT简介、EMT与肝纤维化的体内实验和体外实验研究、肝源EMT相关信号通路研究几个方面综合论述, 介绍EMT肝纤维化形成发展中的作用及相关实验研究, 与其他文献综述介绍EMT与肝纤维化的关系的角度有所不同.

■应用要点

本文章通过介绍EMT与肝纤维化的体内实验和体外实验研究、肝源EMT相关信号通路研究,从一定水平上揭示EMT在肝纤维化发生发展中的作用机制,对于开展此方面的研究具有一定的指导意义。

活其下游的一连串信号传导通路,比如P13K、Erk及p38MAPK激酶信号通路,并且独立于TGF- β /Smad信号通路发挥作用^[38]。Rowe等^[39]发现,在TGF- β 1刺激下,小鼠肝细胞内的Snail1 mRNA表达水平明显提高,而在肝细胞内特异性敲除Snail1的HF小鼠模型中,TGF- β 和基质蛋白的生物合成都减少,HF的范围和程度明显改善,因此认为TGF- β 可通过胞内信号调节,上调Snail蛋白表达,进而下调E-钙黏蛋白水平,诱导EMT过程,加重组织纤维化。

3.1.3 BMP7-TGF- β -Smad途径:骨形态发生蛋白7(bone morphogenetic protein-7, BMP7)属于TGF- β 超家族成员,研究认为其是通过竞争性结合Smad受体^[40],抑制TGF- β 而发生抗纤维化的作用。Gressner等^[41]认为BMP7不仅可以抑制EMT,阻止肝纤维化,还可以反向诱导MET的发生。Manson等^[42]认为BMP7与BMP I型受体结合后通过磷酸化来激活Smad1/5/8复合体,使其与TGF- β 1激活的Smad2/3竞争性结合Smad4,以阻止TGF- β 1/Smad信号通路。

3.2 Wnt/ β -catenin信号传导通路近年来研究认为该信号通路与多种器官纤维化的发生有关。并且有研究证实了Wnt信号通路参与了HSC的活化及HF的发生^[43-44]。静止的HSC富含维生素A及表达神经纤维酸性蛋白(glia fibrillary acidic protein, GFAP),激活分化为肌成纤维细胞过程中表达 α -SMA及合成谷氨酰胺合成酶。Wnt信号被证实肝脏胚胎分化发育中有着重要的作用,引起肝脏体积的增大及肝细胞数量的增多等。Wnt通路主要诱导I型EMT过程,即涉及胚胎形成和细胞发育的生理过程,其中Wnt/ β -catenin通路被称作经典Wnt通路,其受体为卷曲蛋白(frizzled protein),结合后作用于胞质内的松散蛋白,从而抑制 β -catenin的降解,使 β -catenin在细胞质中积累并进入细胞核,与核内转录因子T淋巴细胞因子(T cell factor, TCF)/淋巴样增强因子(lymphoid enhancing factor, LEF)发生作用,激活下游靶基因,从而诱导EMT^[45]。

3.3 Hedgehog信号通路 Hedgehog是一种共价结合胆固醇的分泌性蛋白,在发育中起重要作用。Hedgehog信号通路由Hedgehog(Hh)、两个跨膜受体: Pmched(Ptc)和Smoothered(Smo)以及一些中间传递分子及下游转录因子Gli家族等构成。其中Hh是一种胞外配体,由许多器官的分泌细胞产生,先经自身催化剪切掉C-末端^[46],然后胆

固醇共价连接于HH-N的C末端,表示为HH-Np。HH-Np的N末端进一步棕榈酰化,使之成为具有信号转导功能的蛋白,从而可与膜受体Ptc相结合,而Ptc和Smo作为Hedgehog的细胞表面受体,可以使其向细胞内部传递^[47]。研究发现随着肝胆管结扎的小鼠肝脏纤维化程度增加, Hedgehog转录因子Gli2和几个间质标志的表达升高。研究发现,被Hh激活的Gli蛋白可以加强诱导Snail和Twist的活化,促进EMT发展。因此,在肝星状细胞中Hh诱导EMT的信号传导机制是目前研究的热点之一^[48-50]。

4 结论

关于EMT与HF,人们从体内、体外实验及多条相关信号通路进行了广泛研究,但是其确切机制及关系尚未明确,还需要我们进一步研究,以得出深刻结论。

5 参考文献

- 1 Lin HJ, Chen JY, Lin CF, Kao ST, Cheng JC, Chen HL, Chen CM. Hepatoprotective effects of Yi Guan Jian, an herbal medicine, in rats with dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis. *J Ethnopharmacol* 2011; 134: 953-960 [PMID: 21333722 DOI: 10.1016/j.jep.2011.02.013]
- 2 Wallace K, Burt AD, Wright MC. Liver fibrosis. *Biochem J* 2008; 411: 1-18 [PMID: 18333835 DOI: 10.1042/BJ20071570]
- 3 Sung R, Lee SH, Ji M, Han JH, Kang MH, Kim JH, Choi JW, Kim YC, Park SM. Epithelial-mesenchymal transition-related protein expression in biliary epithelial cells associated with hepatolithiasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 395-402 [PMID: 23927024 DOI: 10.1111/jgh.12349]
- 4 Greenburg G, Hay ED. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells. *J Cell Biol* 1982; 95: 333-339 [PMID: 7142291 DOI: 10.1083/jcb.95.1.333]
- 5 董经宇, 李庆昌. EMT与胚胎发育及肿瘤侵袭转移. 现代肿瘤医学 2010; 18: 396-398
- 6 邹莎琳, 凌光辉, 夏运成, 袁曙光, 彭佑铭, 孙林, 刘伏友. EMT在腹膜纤维化中的作用及意义. 中国中西医结合肾病杂志 2009; 10: 645-648
- 7 梁艳, 王皓, 杨再兴, 仲人前. 上皮间质转化在纤维化疾病中的研究进展. 中国实验诊断学 2013; 17: 1530-1534
- 8 胡彦建, 韩明子, 胡彦华. 上皮间质转化在原发性肝癌侵袭转移中的作用. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 117-120
- 9 葛燕, 孙林, 刘伏友. 腹膜间皮细胞EMT在腹膜纤维化中的研究进展及意义. 医学与哲学(临床决策论坛版) 2010; 31: 46-47, 54
- 10 Firrincieli D, Boissan M, Chignard N. Epithelial-mesenchymal transition in the liver. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34: 523-528 [PMID: 20615641 DOI: 10.1016/j.gcb.2010.04.017]
- 11 李旭, 齐明华. 肝内细胞上皮-间质转化: 肝纤维化发

- 生的新机制. 世界华人消化杂志 2012; 20: 811-817
- 12 吴雄健, 毛志懿. TGF β 1-Smad3-ILK信号转导通路与大鼠肝纤维化的相关性研究. 中国当代医药 2013; 20: 14-18, 21
 - 13 Pratap A, Singh S, Mundra V, Yang N, Panakanti R, Eason JD, Mahato RI. Attenuation of early liver fibrosis by pharmacological inhibition of smoothened receptor signaling. *J Drug Target* 2012; 20: 770-782 [PMID: 22994359 DOI: 10.3109/1061186X.2012.719900]
 - 14 陈少隆, 宋梅, 阳韬, 陈永平. EMT在肝纤维化过程中的变化和骨形成蛋白M-对其影响. 医学研究杂志 2012; 41: 133-137
 - 15 Yue HY, Yin C, Hou JL, Zeng X, Chen YX, Zhong W, Hu PF, Deng X, Tan YX, Zhang JP, Ning BF, Shi J, Zhang X, Wang HY, Lin Y, Xie WF. Hepatocyte nuclear factor 4 α attenuates hepatic fibrosis in rats. *Gut* 2010; 59: 236-246 [PMID: 19671543 DOI: 10.1136/gut.2008.174904]
 - 16 Xue ZF, Wu XM, Liu M. Hepatic regeneration and the epithelial to mesenchymal transition. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1380-1386 [PMID: 23538893 DOI: 10.3748/wjg.v19.i9.1380]
 - 17 冯娜, 苏娟, 田沛, 朱海英, 胡以平. 肝脏细胞上皮间质转化. 生命的化学 2012; 32: 496-501
 - 18 胡代曦, 张锡峰, 张超, 钟沁, 冯涛, 黄佳伟. Wnt3诱导小鼠肝前体细胞上皮-间质转化. 第二军医大学学报 2013; 34: 1166-1170
 - 19 赵礼金, 杨日高, 程龙, 王麦建, 江艳, 余德刚, 周廷梅, 王曙光. 肝内胆管上皮细胞上皮-间质转化的实验研究. 第三军医大学学报 2010; 32: 214-219
 - 20 Kaimori A, Potter JJ, Choti M, Ding Z, Mezey E, Koteish AA. Histone deacetylase inhibition suppresses the transforming growth factor β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocytes. *Hepatology* 2010; 52: 1033-1045 [PMID: 20564330 DOI: 10.1002/hep.23765]
 - 21 吴冬, 柯爱武, 郭传勇. 上皮间质转化在肝纤维化和肝细胞癌发病中的作用研究进展. 实用肝脏病杂志 2011; 14: 475-477
 - 22 Pinzani M. Epithelial-mesenchymal transition in chronic liver disease: fibrogenesis or escape from death? *J Hepatol* 2011; 55: 459-465 [PMID: 21320559 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.001]
 - 23 Lee SJ, Kim KH, Park KK. Mechanisms of fibrogenesis in liver cirrhosis: The molecular aspects of epithelial-mesenchymal transition. *World J Hepatol* 2014; 6: 207-216 [PMID: 24799989 DOI: 10.4254/wjh.v6.i4.207]
 - 24 Choi SS, Diehl AM. Epithelial-to-mesenchymal transitions in the liver. *Hepatology* 2009; 50: 2007-2013 [PMID: 19824076 DOI: 10.1002/hep.23196]
 - 25 Torre C, Perret C, Colnot S. Molecular determinants of liver zonation. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2010; 97: 127-150 [PMID: 21074732 DOI: 10.1016/B978-0-12-385233-5.00005-2]
 - 26 Treyer A, Müsch A. Hepatocyte polarity. *Compr Physiol* 2013; 3: 243-287 [PMID: 23720287 DOI: 10.1002/cphy.c120009]
 - 27 Zhang H, Dong LY, Sun G, An W. Downregulation of hepatic stimulator substance during the early phase of liver regeneration inhibits E-cadherin expression in mice. *Int J Biochem Cell Biol* 2014; 47: 38-46 [PMID: 24309469 DOI: 10.1016/j.biocel.2013.11.019]
 - 28 Cicchini C, Amicone L, Alonzi T, Marchetti A, Mancone C, Tripodi M. Molecular mechanisms controlling the phenotype and the EMT/MET dynamics of hepatocyte. *Liver Int* 2014 Apr 25. [Epub ahead of print] [PMID: 24766136 DOI: 10.1111/liv.12577]
 - 29 杨宝军, 王倩倩, 张勇刚. 上皮-间质转化在组织纤维化中的作用及机制. 汕头大学医学院学报 2013; 26: 120-123
 - 30 Meng X, Ezzati P, Wilkins JA. Requirement of podocalyxin in TGF- β induced epithelial mesenchymal transition. *PLoS One* 2011; 6: e18715 [PMID: 21533279 DOI: 10.1371/journal.pone.0018715]
 - 31 赵慧慧, 吕文良. TGF- β 1及其信号通路对话在肝纤维化中的研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 955-958
 - 32 成志云, 彭俊纯, 吕颖慧. 上皮-间充质转化对肝纤维化作用的研究进展. 中国临床药理学与治疗学 2013; 18: 928-936
 - 33 Roberts AB, Tian F, Byfield SD, Stuelten C, Ooshima A, Saika S, Flanders KC. Smad3 is key to TGF- β -mediated epithelial-to-mesenchymal transition, fibrosis, tumor suppression and metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 19-27 [PMID: 16290023 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2005.09.008]
 - 34 来延奇, 林森森, 孙立, 袁胜涛. TGF- β 对EMT的诱导及EMT抑制剂研究进展. 现代肿瘤医学 2012; 20: 1746-1749
 - 35 刘忠涛, 熊力, 文字, 苗雄鹰. TGF- β 介导的上皮间质转化. 中国普通外科杂志 2013; 22: 211-217
 - 36 Mizutani A, Koinuma D, Tsutsumi S, Kamimura N, Morikawa M, Suzuki H, Imamura T, Miyazono K, Aburatani H. Cell type-specific target selection by combinatorial binding of Smad2/3 proteins and hepatocyte nuclear factor 4 α in HepG2 cells. *J Biol Chem* 2011; 286: 29848-29860 [PMID: 21646355 DOI: 10.1074/jbc.M110.217745]
 - 37 Bi WR, Yang CQ, Shi Q. Transforming growth factor- β 1 induced epithelial-mesenchymal transition in hepatic fibrosis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1960-1963 [PMID: 22369740 DOI: 10.5754/hge11750]
 - 38 Chen XF, Zhang HJ, Wang HB, Zhu J, Zhou WY, Zhang H, Zhao MC, Su JM, Gao W, Zhang L, Fei K, Zhang HT, Wang HY. Transforming growth factor- β 1 induces epithelial-to-mesenchymal transition in human lung cancer cells via PI3K/Akt and MEK/Erk1/2 signaling pathways. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 3549-3556 [PMID: 21713404 DOI: 10.1007/s11033-011-1128-0]
 - 39 Rowe RG, Lin Y, Shimizu-Hirota R, Hanada S, Neilson EG, Greenon JK, Weiss SJ. Hepatocyte-derived Snail1 propagates liver fibrosis progression. *Mol Cell Biol* 2011; 31: 2392-2403 [PMID: 21482667 DOI: 10.1128/MCB.01218-10]
 - 40 苏育豪, 叶波平. 上皮间质转化在肝纤维化中的作用及相关信号通路研究进展. 药学进展 2013; 37: 580-584
 - 41 Gressner OA, Gao C. Monitoring fibrogenic progression in the liver. *Clin Chim Acta* 2014; 433C: 111-122 [PMID: 24607331 DOI: 10.1016/j.cca.2014.02.021]
 - 42 Manson SR, Niederhoffer RA, Hruska KA, Austin PF. The BMP-7-Smad1/5/8 pathway promotes kidney repair after obstruction induced renal injury. *J Urol* 2011; 185: 2523-2530 [PMID: 21527199 DOI: 10.1016/j.juro.2011.01.034]
 - 43 Liu L, Carron B, Yee HT, Yie TA, Hajjou M, Rom W. Wnt pathway in pulmonary fibrosis in the bleomycin mouse model. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*

■名词解释

肝细胞核因子: 调节肝脏内基因特异性表达的一类转录因子, 这些转录因子及其相互作用构成的复杂调控网络, 精确地控制着肝脏的发育和肝细胞的功能。

■同行评价

EMT与纤维化的发生、发展具有相关性,其机制及其信号转导通路值得进一步探讨。该综述条理清晰,对HF的发生发展理解得较为透彻。

- 2009; 28: 99-108 [PMID: 19817697 DOI: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.v28.i2.20]
- 44 Kang Q, Chen A. Curcumin eliminates oxidized LDL roles in activating hepatic stellate cells by suppressing gene expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1. *Lab Invest* 2009; 89: 1275-1290 [PMID: 19736547 DOI: 10.1038/labinvest.2009.93]
- 45 Iwai S, Yonekawa A, Harada C, Hamada M, Katagiri W, Nakazawa M, Yura Y. Involvement of the Wnt- β -catenin pathway in invasion and migration of oral squamous carcinoma cells. *Int J Oncol* 2010; 37: 1095-1103 [PMID: 20878057 DOI: 10.3892/ijo.00000761]
- 46 Omenetti A, Choi S, Michelotti G, Diehl AM. Hedgehog signaling in the liver. *J Hepatol* 2011; 54: 366-373 [PMID: 21093090 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.003]
- 47 Huangfu D, Anderson KV. Signaling from Smo to Ci/Gli: conservation and divergence of Hedgehog pathways from *Drosophila* to vertebrates. *Development* 2006; 133: 3-14 [PMID: 16339192 DOI: 10.1242/dev.02169]
- 48 林春蕾, 郭传勇. Hedgehog通路与肝纤维化关系的研究进展. *胃肠病学和肝病杂志* 2012; 21: 909-911
- 49 Choi SS, Omenetti A, Witek RP, Moylan CA, Syn WK, Jung Y, Yang L, Sudan DL, Sicklick JK, Michelotti 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 [PMID: 19815628 DOI: 10.1152/ajpgi.00292.2009]
- 50 陈肯, 康权. 上皮间质转化与肝纤维化的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 941-945

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

● 消息 ●

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)

本刊讯 依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、计算和分析,以及学科专家评审,《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下,期刊学术水平稳步提升,编校质量稳定,再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此,向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者,表示衷心的感谢!(《世界华人消化杂志》编辑部)