

MicroRNAs对HSC生物学功能的影响

毕艺鸣, 许嘉彬, 安海燕

毕艺鸣, 许嘉彬, 安海燕, 南方医科大学中医药学院 广东省广州市 510515

毕艺鸣, 主要从事中西医结合的临床研究.

国家级大学生创新创业训练计划基金资助项目, No. 201212121053

高等学校博士学科点专项科研基金资助项目, No. 20134433120009

作者贡献分布: 本文综述由毕艺鸣与许嘉彬完成; 安海燕审校.

通讯作者: 安海燕, 讲师, 主治医师, 510515, 广东省广州市白云区白云大道北1838号, 南方医科大学中医药学院.

anhaiya@fimmu.com

收稿日期: 2014-05-15 修回日期: 2014-06-10

接受日期: 2014-06-19 在线出版日期: 2014-08-28

MicroRNAs and biological functions of hepatic stellate cells

Yi-Ming Bi, Jia-Bin Xu, Hai-Yan An

Yi-Ming Bi, Jia-Bin Xu, Hai-Yan An, School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China

Supported by: the National Training Programs of Innovation and Entrepreneurship for College Students of China, No. 201212121053; Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education, No. 20134433120009

Correspondence to: Hai-Yan An, Lecturer, Attending Physician, School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, 1838 Baiyun Avenue North, Baiyun District, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China. anhaiya@fimmu.com

Received: 2014-05-15 Revised: 2014-06-10

Accepted: 2014-06-19 Published online: 2014-08-28

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are single-stranded, 18-24 nucleotide long, non-coding RNA molecules which are involved in virtually every cellular process including proliferation, differentiation and apoptosis by specifically interacting with the mRNA and regulating the expression of genes. Recently it has been found that miRNAs cooperate with transforming growth factor (TGF- β), nuclear factor kappa B (NF- κ B), tumor necrosis factor α (TNF- α) and other cytokines, and form complex "network" signaling pathways to influence the activation, proliferation, migration and apoptosis of hepatic stellate cells (HSCs), suggesting that miRNAs may regulate biological behaviors of HSCs via various signal transduction pathways,

and have a great influence on the development of hepatic fibrosis. This article will review the impact of miRNAs on the biological functions of HSCs via different signal transduction pathways.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNAs; Hepatic fibrosis; Signal transduction

Bi YM, Xu JB, An HY. MicroRNAs and biological functions of hepatic stellate cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(24): 3587-3591 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3587.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i24.3587>

摘要

MicroRNAs(miRNAs)是人体内长约18-24个核苷酸序列的非编码小RNA, 通过与mRNA特异性相互作用, 调节基因表达, 从而调控细胞增殖、分化和凋亡等过程. 近年来研究发现, miRNAs可协同转化生长因子(transforming growth factor- β)、核因子 κ B(nuclear factor-kappa B)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α)等细胞因子形成复杂的“网络”信号途径, 从而促进肝星形细胞(hepatic stellate cells, HSCs)活化、增殖、迁移和凋亡, 提示miRNAs通过各种不同信号转导通路参与调控HSC生物学行为进而影响肝纤维化的发生发展. 本文就miRNAs在不同转导通路上对HSC生物学功能的影响作一综述.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: MicroRNAs; 肝纤维化; 信号转导

核心提示: MicroRNAs(miRNAs)通过靶向调控肝星形细胞(hepatic stellate cells)活化、增殖、迁移以及凋亡过程中相关细胞因子或蛋白, 从而影响肝纤维化的发生和发展.

毕艺鸣, 许嘉彬, 安海燕. MicroRNAs对HSC生物学功能的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22(24): 3587-3591 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3587.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i24.3587>

■背景资料

MicroRNAs(miRNAs)是人体内一类非编码基因, 可通过与靶基因的作用调节蛋白质的翻译. 近年来, 随着对肝纤维化机制的深入研究, 表观遗传学水平的调控作用得到广泛关注, miRNAs对肝纤维化的作用及其作用机制的研究逐渐成为了焦点.

■同行评议者

袁红霞, 研究员, 天津中医药大学

■研发前沿

目前我们已经了解到miRNAs对肝星形细胞的生物学行为中的作用,但miRNAs的调控机制尚待进一步深入研究,尤其是关于miRNAs调控肝星形细胞迁移和凋亡的机制仍未清楚。

0 引言

肝纤维化是多种慢性肝病向肝硬化进展的共同环节。许多研究表明,肝纤维化的形成主要与肝星形细胞(hepatic stellate cells, HSCs)激活、增殖、凋亡等多种生物学行为有关,这些复杂的生物学行为涉及多条信号传导通路以及一系列的细胞信息分子^[1]。近年来,随着对肝纤维化机制的深入研究,表观遗传学水平的调控作用得到广泛关注,学者逐渐发现microRNAs(miRNAs)这一非编码RNA可调控转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad、Ras/ERK、Rho/ROCK、核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)等通路中的相关信息分子的合成,促进或阻断信号通路的级联反应,从而在许多肝脏疾病的发生发展过程中发挥重要的生物学作用^[2,3]。基于miRNAs对肝病的影响,研究miRNAs及其相关信号通路对肝纤维化的影响显得尤为重要。本文通过研究miRNAs对HSC生物学行为的影响,更深入地阐明miRNAs与肝纤维化的关系,为肝纤维化的治疗提供新方向。

1 miRNAs对肝细胞损伤和再生相关通路的影响

肝细胞是一种具有再生能力的终末分化细胞,能在各种刺激因素诱导下增殖分化以补偿肝体积和恢复肝功能,此为肝再生(liver regeneration, LR)^[4]。正常情况下, HSC可以分泌肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF), HGF可作用于肝细胞表面受体c-met,从而参与LR^[5]。但由于各种有害因素刺激, HSC活化并发生表型转换从而减少肝细胞再生,降低肝脏自我保护功能,这一作用最终导致细胞外大量胶原沉积^[6]。LR可分为启动、增生和终止阶段,涉及多条信号转导途径以及一系列转导蛋白^[7]。随着学者对LR过程的深入认识,逐渐发现miRNAs在LR刺激性反应中发挥着重要作用^[8]。

白介素-6(interleukin-6, IL-6)/STAT3通路是启动LR最重要的通道之一,磷酸化的STAT蛋白形成多聚复合体并穿过核膜诱导DNA转录^[9]。miR203作用于肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),使TNF- α 诱导细胞合成TNF- α 诱导蛋白3(TNFAIP3/A20),激活IL-6/STAT3信号转导通路;同时TNFAIP3还可以抑制细胞因子信号抑制物3(suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3)的信号传递^[10]。这两种作用都可以促进LR。

NF- κ B的激活也是LR阶段最早出现的细胞信号转导事件之一^[11], TNF- α 与受体TNFR1结合,后者可磷酸化核因子抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B),从而激活NF- κ B。NF- κ B活性的增强可促进Jun、Myc等蛋白质的表达,启动DNA的合成,促进LR^[12]。在此过程中, miR21的表达上调,并靶向作用于衔接蛋白Pellion从而抑制NF- κ B激活,形成负反馈调节反应^[13]。miR21还可通过靶向作用于细胞周期抑制因子Btg2,抑制插头蛋白(Fox M1)的激活,使蛋白质的合成增加,为DNA合成作物质准备^[14]。有研究表明,当特异性抑制肝实质细胞miRNAs的合成,然后行肝部分切除术(2/3),残余肝细胞合成miRNAs能力降低,而G₁期向S期转变过程延迟;但直接行肝部分切除术时(2/3),通过观察发现残余肝细胞合成miR21明显增多^[15],提示miR21在肝再生过程中发挥重要作用。同时,有研究表明miR21可激活PI3K/Akt信号转导通路,促进肝细胞增殖^[16]。

在LR终止阶段,过度表达的miR34a通过降低抑制素 β B(INH β B)和Met的表达水平,阻止肝细胞的过度增殖^[17]; miR150可影响HGF的表达,从而减少肝细胞增殖^[18];此外,通过下调miR23b、miR193b影响Smad3蛋白的翻译,使细胞分裂停滞在G₁期,这表明TGF- β 是LR终止阶段表达的重要因子之一^[19,20]。

2 miRNAs对HSC活化增殖相关通路的影响

HSC的活化是肝纤维化的始动环节,此过程受到多种信号通路的调控。已有大量研究表明miRNAs在HSCs激活、增生过程中发挥重要作用,特异性阻断或促进miRNAs表达可逆转此过程^[21,22]。

2.1 miRNAs对TGF- β /Smad通路的影响

TGF- β 是肝纤维化最关键的细胞因子,对肝纤维化的发生发展具有重要的作用。在肝纤维化过程中, TGF- β 主要通过Smads等蛋白分子,使信号在胞内逐级传递直至转位到胞核内,调控DNA的表达,发挥活化HSC、促进HSC合成ECM、促进HSC分泌金属蛋白酶组织抑制物等作用^[23]。

miRNAs主要通过作用于信号转导分子Smads和下游效应蛋白酶,进而影响肝纤维化的进程。miR29及其家族成员作为TGF- β 和NF- κ B信号转导途径的一部分,是miRNAs中研究最为清楚的一类抗纤维化因子^[24-26]。其作用机制主要为:(1)协同miR26a和miR214,阻断胶原蛋白基因的转录过程,减少I型和IV型胶原蛋白的合成^[21,27];(2)下调DNA甲基转移酶3b(DNMT3b)的

■相关报道

Finch等揭示了miRNAs在肝脏的发育、再生以及多种肝脏疾病中发挥着重要的作用,尤其与慢性酒精性肝病、病毒性肝炎和原发性肝癌的发生和发展相关。

表达,使10号染色体上的磷酸酶基因甲基化水平降低,启动合成磷酸酶的过程,使TGF- β 下游信号转导分子去磷酸化,导致级联反应终止,从而在根本上阻断肝纤维化的发生^[28]。

除miR29外,多种miRNAs可通过作用于该通路上的各个靶点阻止肝纤维化。miR150可直接与转录因子Sp1和编码IV型胶原 α 4链的Col4A4基因结合,使平滑肌肌动蛋白和IV型胶原蛋白的合成减少^[29];miR133a可作用于Col1A1基因的3'-非翻译区(3'-UTR),阻止I型胶原蛋白合成^[30],同时可阻止ERK1/2和Smad2的磷酸化作用,终止级联反应^[31];miR19与相关基因相互作用,降低TGF- β II受体(TGF- β R II)和Smad3的表达水平^[32];miR200a通过抑制mRNA的翻译或者直接作用于TGF- β 2蛋白,抑制HSC的增殖以及平滑肌肌动蛋白的生成^[33];miR146a则直接作用于Smad4蛋白,阻止肝纤维化的发生^[34]。

另一方面,部分miRNAs在肝纤维化过程中表达增加,表明他们对肝纤维化起着促进作用^[35]。miR21表达水平随肝纤维化程度增加而提高,并靶向作用于TGF- β 信号转导通路中负性调控因子SMAD7,促进肝纤维化^[36]。并且,最近有研究表明,肝纤维化的不可逆转与miR21/PDCD4/AP-1反馈回路密切相关^[37]。

2.2 miRNAs对Ras/ERK通路的影响 丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)属于Ser/Thr蛋白激酶家族,主要成员有3个:ERK、JNK和P38,该信号通路的激活有促肝纤维化作用。许蜜蝶^[38]通过研究肝纤维化过程中miRNA表达谱发现,miRNA34家族与肝纤维化进程密切相关,miRNA34a/c使MAP2K1表达上调,而MAP2K1可以作为MAPK的上游激活效应器,激活Ras/ERK通路,促进肝纤维化的发生。此外,PDGF是该通路的另一个活化信号分子,miRNA29除通过调控TGF β 发挥抗纤维化作用外,还可通过抑制PDGF-C的表达阻止HSC活化^[39,40]。

3 miRNAs对HSC迁移相关通路的影响

Rho/ROCK信号通路对HSC的影响是近年来研究肝纤维化的热点,该通路涉及肝纤维化的多个过程,其中对HSC迁移的调控越来越受到学者的重视。而许多研究表明,HSC的迁移与细胞骨架的重建有很大关系^[41]。TGF β 、PDGF-BB均激活Rho/ROCK信号通路,并通过促进活化的HSC表达细胞骨架的重要组成成分 α -平滑肌肌动蛋白

(α -smooth muscle actin, α -SMA)诱导细胞的移行^[42]。另外, Kim等^[43]发现IKK γ 通过鸟嘌呤交换因子(guanine nucleotide exchange factor, GEF)激活RhoA,而活化的RhoA又可以激活ROCK并磷酸化IKK β ,从而激活NF- κ B信号转导通路和诱导细胞迁移,这一结果提示miRNAs参与NF- κ B介导的HSC迁移的调节。

目前,miRNAs调控HSC迁移的作用机制仍不清楚,但已有少量研究发现miR1894-5p、miR1952、miR149、miR877和miR3102可作用于ROCK通路调节血管的收缩和舒张,此过程涉及血管内皮细胞骨架的重建^[44]。此外,miRNA21、miRNA221/222以及miRNA143/145等也参与了血管平滑肌可塑性的调节^[45];而通过研究神经元轴突的生长和延长发现miR124能特异性抑制靶基因ROCK1的表达,促进神经元轴突的延长,此过程同样涉及细胞骨架系统,由此推测miRNAs介导HSC迁移可能与细胞骨架的重建有关^[46]。

4 miRNAs对HSC凋亡相关通路的影响

肝纤维化的发生发展除与HSC活化、增殖、迁移相关外,还与HSC的凋亡有关。目前,对HSC凋亡通路的研究主要有:Bcl-2家族、NF- κ B等。HSC本身具有抗凋亡刺激的能力,其作用机制可能是静止的HSC转化为MFLC过程中抗凋亡途径的活化,尤其是与Bcl-2蛋白合成增加,而Bax蛋白则减少有关^[47]。miRNAs可以通过调控这些蛋白的表达诱导HSC凋亡。实验表明miR15b和miR16通过抑制Bcl-2蛋白的表达上调Caspase3、8、9,促进HSC的凋亡^[48]。

虽然目前相关研究报道十分缺乏,但在其他细胞凋亡过程中可发现某些miRNAs表达的改变。例如,脱甲基后的miR93和miR193a可作用于NF- κ B信号转导分子促进肺癌细胞凋亡^[49];在心肌细胞氧化应激过程中,miR21高表达,介导心肌细胞程序性死亡^[50];另外,NF- κ B通过调控miRNA30bB的表达,影响下游蛋白Bcl-2的信号传递,促进心肌细胞凋亡^[51]。

5 结论

miRNAs作为一类细胞内分子,在信号转导过程中发挥着巨大的作用。近年来,对HSC生物学功能的研究深入到分子生物学水平,并且发现在肝纤维化过程中多种miRNAs的表达具有差异性。不同miRNAs通过靶向调控HSC活化、增

■创新盘点

文章从分子机制水平总结了miRNAs主要通过影响肝星形细胞的信号转导通路中某些蛋白的合成调控其生物学行为,揭示了其对肝纤维化的进程的作用及其作用机制。

■应用要点

随着对miRNAs调节机制的深入研究,某些miRNAs有望成为预测早期肝纤维化的生物标识以及作为肝纤维化的治疗靶点。

殖、迁移以及凋亡过程中相关细胞因子或蛋白,激活相关信号传导通路,促进或抑制肝纤维化的发生。随着对miRNAs调节机制的深入研究,miRNAs极有可能成为新型肝纤维化分子调控靶点,进而为预防和控制肝纤维化提供依据。

6 参考文献

- 汪美凤, 平键, 成扬. 肝星状细胞主要信号转导通路与肝纤维化的关系. 实用肝脏病杂志 2010; 13: 466-469
- 许蜜蝶, 李维卿, 余宏宇. MicroRNAs与慢性肝病病变相关性的研究进展. 第二军医大学学报 2010; 31: 896-899
- 周雄根, 舒建昌. 微小RNA与肝纤维化关系的研究进展. 广东医学 2011; 24: 3280-3283
- 武晓勇, 黄博, 武晓勇. 肝再生的分子机制研究进展. 中国医药科学 2012; 2: 64-66
- 鲁艳平. HGF、ERK/MAPK、ESM和CNTF信号通路在大鼠肝再生中对肝细胞分化的调节作用研究. 新乡: 河南师范大学, 2013
- 宋明. 肝再生增强因子对大鼠肝纤维化的治疗作用及机制研究. 沈阳: 沈阳药科大学, 2012
- Riehle KJ, Dan YY, Campbell JS, Fausto N. New concepts in liver regeneration. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 203-212 [PMID: 21199532 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06539.x]
- 韦君, 樊晓明. microRNAs在肝脏中的作用. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1-8
- 刘现忠, 李相成, 仲跻巍. 肝脏再生信号机制研究进展. 中华肝脏病杂志 2007; 15: 158-160
- da Silva CG, Studer P, Skroch M, Mahiou J, Minussi DC, Peterson CR, Wilson SW, Patel VI, Ma A, Csizmadia E, Ferran C. A20 promotes liver regeneration by decreasing SOCS3 expression to enhance IL-6/STAT3 proliferative signals. *Hepatology* 2013; 57: 2014-2025 [PMID: 23238769 DOI: 10.1002/hep.26197]
- 杜赵康. Bax、Bcl-2、NF- κ B在肝再生早期中的表达. 大理: 大理学院, 2012
- 段丽娟. NF- κ B信号通路对大鼠再生肝的肝细胞增殖的促进作用研究. 新乡: 河南师范大学, 2012
- Marquez RT, Wendlandt E, Galle CS, Keck K, McCaffrey AP. MicroRNA-21 is upregulated during the proliferative phase of liver regeneration, targets Pellino-1, and inhibits NF-kappaB signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G535-G541 [PMID: 20167875 DOI: 10.1152/ajpgi.00338.2009]
- Song G, Sharma AD, Roll GR, Ng R, Lee AY, Bleiloch RH, Frandsen NM, Willenbring H. MicroRNAs control hepatocyte proliferation during liver regeneration. *Hepatology* 2010; 51: 1735-1743 [PMID: 20432256 DOI: 10.1002/hep.23547]
- Chen Y, Verfaillie CM. MicroRNAs: the fine modulators of liver development and function. *Liver Int* 2014; 34: 976-990 [PMID: 24517588 DOI: 10.1111/liv.12496]
- Yan-nan B, Zhao-yan Y, Li-xi L, Jiang Y, Qing-jie X, Yong Z. MicroRNA-21 accelerates hepatocyte proliferation in vitro via PI3K/Akt signaling by targeting PTEN. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 443: 802-807 [PMID: 24342610 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.047]
- Chen H, Sun Y, Dong R, Yang S, Pan C, Xiang D, Miao M, Jiao B. Mir-34a is upregulated during liver regeneration in rats and is associated with the suppression of hepatocyte proliferation. *PLoS One* 2011; 6: e20238 [PMID: 21655280 DOI: 10.1371/journal.pone.0020238]
- Finch ML, Marquardt JU, Yeoh GC, Callus BA. Regulation of microRNAs and their role in liver development, regeneration and disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2014 Apr 13. [Epub ahead of print] [PMID: 24731940 DOI: 10.1016/j.biocel.2014.04.002]
- Yuan B, Dong R, Shi D, Zhou Y, Zhao Y, Miao M, Jiao B. Down-regulation of miR-23b may contribute to activation of the TGF- β 1/Smad3 signalling pathway during the termination stage of liver regeneration. *FEBS Lett* 2011; 585: 927-934 [PMID: 21354414 DOI: 10.1016/j.febslet.2011.02.031]
- Zhong Q, Wang T, Lu P, Zhang R, Zou J, Yuan S. miR-193b promotes cell proliferation by targeting Smad3 in human glioma. *J Neurosci Res* 2014; 92: 619-626 [PMID: 24496888 DOI: 10.1002/jnr.23339]
- Maubach G, Lim MC, Chen J, Yang H, Zhuo L. miRNA studies in vitro and in vivo activated hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2748-2773 [PMID: 21734783 DOI: 10.3748/wjg.v17.i22]
- 陈超. 肝纤维化相关microRNA的筛选及其功能研究. 上海: 第二军医大学, 2012
- 黄越龙, 周春光, 陈燕, 张谊, 张启瑜. TGF/Smad信号通路与肝纤维化的研究进展. 实用医学杂志 2011; 27: 1883-1884
- Roderburg C, Urban GW, Bettermann K, Vucur M, Zimmermann H, Schmidt S, Janssen J, Koppe C, Knolle P, Castoldi M, Tacke F, Trautwein C, Luedde T. Micro-RNA profiling reveals a role for miR-29 in human and murine liver fibrosis. *Hepatology* 2011; 53: 209-218 [PMID: 20890893 DOI: 10.1002/hep.23922]
- Zhang Y, Wu L, Wang Y, Zhang M, Li L, Zhu D, Li X, Gu H, Zhang CY, Zen K. Protective role of estrogen-induced miRNA-29 expression in carbon tetrachloride-induced mouse liver injury. *J Biol Chem* 2012; 287: 14851-14862 [PMID: 22393047 DOI: 10.1074/jbc.M111.314922]
- Hyun J, Choi SS, Diehl AM, Jung Y. Potential role of Hedgehog signaling and microRNA-29 in liver fibrosis of IKK β -deficient mouse. *J Mol Histol* 2014; 45: 103-112 [PMID: 23949847 DOI: 10.1007/s10735-013-9532-5]
- 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 [PMID: 21931759 DOI: 10.1371/journal.pone.0024568]
- Zheng J, Wu C, Lin Z, Guo Y, Shi L, Dong P, Lu Z, Gao S, Liao Y, Chen B, Yu F. Curcumin up-regulates phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 through microRNA-mediated control of DNA methylation--a novel mechanism suppressing liver fibrosis. *FEBS J* 2014; 281: 88-103 [PMID: 24138392 DOI: 10.1111/febs.12574]
- Zheng J, Lin Z, Dong P, Lu Z, Gao S, Chen X, Wu C, Yu F. Activation of hepatic stellate cells is suppressed by microRNA-150. *Int J Mol Med* 2013; 32: 17-24 [PMID: 23604143 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1356]

- 30 Castoldi G, Di Gioia CR, Bombardi C, Catalucci D, Corradi B, Gualazzi MG, Leopizzi M, Mancini M, Zerbini G, Condorelli G, Stella A. MiR-133a regulates collagen 1A1: potential role of miR-133a in myocardial fibrosis in angiotensin II-dependent hypertension. *J Cell Physiol* 2012; 227: 850-856 [PMID: 21769867 DOI: 10.1002/jcp.22939]
- 31 Roderburg C, Luedde M, Vargas Cardenas D, Vucur M, Mollnow T, Zimmermann HW, Koch A, Hellerbrand C, Weiskirchen R, Frey N, Tacke F, Trautwein C, Luedde T. miR-133a mediates TGF- β -dependent derepression of collagen synthesis in hepatic stellate cells during liver fibrosis. *J Hepatol* 2013; 58: 736-742 [PMID: 23183523 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.022]
- 32 Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, Ghosh S, Li T, McKillop IH, Russo MW, Bonkovsky HL, Schrum LW. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. *Hepatology* 2012; 56: 300-310 [PMID: 22278637 DOI: 10.1002/hep.25613]
- 33 Sun X, He Y, Ma TT, Huang C, Zhang L, Li J. Participation of miR-200a in TGF- β 1-mediated hepatic stellate cell activation. *Mol Cell Biochem* 2014; 388: 11-23 [PMID: 24242045 DOI: 10.1007/s11010-013-1895-0]
- 34 He Y, Huang C, Sun X, Long XR, Lv XW, Li J. MicroRNA-146a modulates TGF- β 1-induced hepatic stellate cell proliferation by targeting SMAD4. *Cell Signal* 2012; 24: 1923-1930 [PMID: 22735812 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.06.003]
- 35 Vettori S, Gay S, Distler O. Role of MicroRNAs in Fibrosis. *Open Rheumatol J* 2012; 6: 130-139 [PMID: 22802911 DOI: 10.2174/1874312901206010130]
- 36 Shrivastava S, Mukherjee A, Ray RB. Hepatitis C virus infection, microRNA and liver disease progression. *World J Hepatol* 2013; 5: 479-486 [PMID: 24073299 DOI: 10.4254/wjh.v5.i9.479]
- 37 Zhang Z, Zha Y, Hu W, Huang Z, Gao Z, Zang Y, Chen J, Dong L, Zhang J. The autoregulatory feedback loop of microRNA-21/programmed cell death protein 4/activation protein-1 (MiR-21/PDCD4/AP-1) as a driving force for hepatic fibrosis development. *J Biol Chem* 2013; 288: 37082-37093 [PMID: 24196965 DOI: 10.1074/jbc.M113.517953]
- 38 许蜜蝶. 肝纤维化进程相关microRNA表达谱的筛选. 上海: 第二军医大学, 2012
- 39 叶蕾, 陈芝芸, 严茂祥, 赵振中, 李剑霜. 肝纤维化大鼠肝组织MAPKs信号通路的活化及意义. *中华中医药学刊* 2013; 12: 2748-2750
- 40 Kwiecinski M, Elfimova N, Noetel A, Töx U, Steffen HM, Hacker U, Nisch R, Dienes HP, Odenthal M. Expression of platelet-derived growth factor-C and insulin-like growth factor I in hepatic stellate cells is inhibited by miR-29. *Lab Invest* 2012; 92: 978-987 [PMID: 22565577 DOI: 10.1038/labinvest.2012.70]
- 41 洪金妮, 王标辉, 安海燕. Rho/ROCK信号通路参与肝纤维化过程的研究. *中西医结合肝病杂志* 2013; 23: 123-125
- 42 洪金妮, 许嘉彬, 安海燕. 肝星状细胞的移行机制及药物干预研究. *中西医结合肝病杂志* 2013; 23: 373-375
- 43 Kim HJ, Kim JG, Moon MY, Park SH, Park JB. IKK kinase γ /nuclear factor- κ B-essential modulator (IKK γ /NEMO) facilitates RhoA GTPase activation, which, in turn, activates Rho-associated KINASE (ROCK) to phosphorylate IKK β in response to transforming growth factor (TGF)- β 1. *J Biol Chem* 2014; 289: 1429-1440 [PMID: 24240172 DOI: 10.1074/jbc.M113.520130]
- 44 Stiles JM, Kurisetty V, Mitchell DC, Bryan BA. Rho kinase proteins regulate global miRNA expression in endothelial cells. *Cancer Genomics Proteomics* 2013; 10: 251-263 [PMID: 24336634]
- 45 Albinsson S, Bhattacharya A, Hellstrand P. Stretch-dependent smooth muscle differentiation in the portal vein-role of actin polymerization, calcium signaling, and microRNAs. *Microcirculation* 2014; 21: 230-238 [PMID: 24238368 DOI: 10.1111/micc.12106]
- 46 Gu X, Meng S, Liu S, Jia C, Fang Y, Li S, Fu C, Song Q, Lin L, Wang X. miR-124 represses ROCK1 expression to promote neurite elongation through activation of the PI3K/Akt signal pathway. *J Mol Neurosci* 2014; 52: 156-165 [PMID: 24338057 DOI: 10.1007/s12031-013-0190-6]
- 47 靳雅玲, 欧士钰, 罗伟生. Bcl-2、Bax与肝纤维化关系的研究进展. *临床医学工程* 2013; 20: 124-126
- 48 Guo CJ, Pan Q, Cheng T, Jiang B, Chen GY, Li DG. Changes in microRNAs associated with hepatic stellate cell activation status identify signaling pathways. *FEBS J* 2009; 276: 5163-5176 [PMID: 19674103 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.07213.x]
- 49 Wang J, Yang B, Han L, Li X, Tao H, Zhang S, Hu Y. Demethylation of miR-9-3 and miR-193a genes suppresses proliferation and promotes apoptosis in non-small cell lung cancer cell lines. *Cell Physiol Biochem* 2013; 32: 1707-1719 [PMID: 24356455 DOI: 10.1159/000356605]
- 50 Wei C, Li L, Kim IK, Sun P, Gupta S. NF- κ B mediated miR-21 regulation in cardiomyocytes apoptosis under oxidative stress. *Free Radic Res* 2014; 48: 282-291 [PMID: 24237305 DOI: 10.3109/10715762.2013.865839]
- 51 Wei C, Li L, Gupta S. NF- κ B-mediated miR-30b regulation in cardiomyocytes cell death by targeting Bcl-2. *Mol Cell Biochem* 2014; 387: 135-141 [PMID: 24178239 DOI: 10.1007/s11010-013-1878-1]

同行评价

本文以miRNAs通过调控细胞因子形成复杂的“网络”信号途径诱导HSC凋亡的角度,为临床及基础研究选择治疗肝纤维化的靶点提供了理论支撑,具有一定学术价值。

编辑 田滢 电编 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

