

Wnt信号通路与肝纤维化关系的研究进展

何 詠, 安振梅

背景资料
Wnt信号通路在胚胎发育时期对肝脏的生理病理过程起重要的调控作用。目前认为该通路与肝纤维化的发生相关, 阻断该通路可能逆转肝纤维化。

何詠, 四川大学华西医院实验医学科 四川省成都市 610041
安振梅, 四川大学华西医院内分泌代谢科 四川省成都市 610041
何詠, 检验技师, 主要从事疾病发生的生化机制及诊断研究; 肝纤维化的发病机制的相关研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81100303
作者贡献分布: 文献查阅与论文写作由何詠完成; 安振梅审核。
通讯作者: 安振梅, 教授, 610041, 四川省成都市武侯区国学巷37号, 四川大学华西医院内分泌代谢科. azmhxfm@163.com
电话: 028-85422615
收稿日期: 2014-06-18 修回日期: 2014-07-05
接受日期: 2014-07-15 在线出版日期: 2014-09-08

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Wnt signaling pathway; Liver fibrosis

He H, An ZM. Wnt signaling pathway and liver fibrosis: Recent research status. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3766-3772 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3766.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3766>

Wnt signaling pathway and liver fibrosis: Recent research status

He He, Zhen-Mei An

He He, Department of Labtory Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuang Province, China
Zhen-Mei An, Department of Metabolism and Endocrinology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuang Province, China
Supported by: Nature Science Foundation of China, No. 81100303
Correspondence to: Zhen-Mei An, Professor, Department of Metabolism and Endocrinology, West China Hospital of Sichuan University, 37 Guoxue Lane, Wuhou District, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. azmhxfm@163.com
Received: 2014-06-18 Revised: 2014-07-05
Accepted: 2014-07-15 Published online: 2014-09-08

Abstract

Hepatic fibrosis is characterized by the excessive accumulation of extracellular matrix (ECM), and the activation of hepatic stellate cells (HSCs) is recognized as the core and initial stage. It is reported that the activation of HSCs is related to the regulation of a series of cell factors and cell signal pathways. The Wnt signaling pathway plays a key role in the physiology and pathology of the liver, and the abnormal activation of Wnt results in the activation of HSCs. Therefore, a further understanding of the role of the Wnt signaling pathway in the pathogenesis of hepatic fibrosis will be valuable in the development of diagnostic and threputic strategies for this disease.

摘要

肝纤维化基本病理改变是以肝内弥漫性细胞外基质蛋白(extracellular matrix, ECM)过度沉淀为特点, 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的激活被认为是肝纤维化发生的核心和始动环节。目前认为HSC受刺激活化是一个涉及多种细胞因子、细胞信号转导通路间不同水平共同调控的过程。相关研究证实Wnt信号通路在调控肝脏病理生理的过程中起到重要作用, 经典Wnt信号通路的异常激活可能是致HSC活化而导致肝纤维化的重要原因。深入探讨肝纤维化过程中Wnt信号通路调控机制, 将可能给临床带来更具有价值的诊疗策略。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: Wnt信号通路; 肝纤维化

核心提示: Wnt信号通路在调控肝脏病理生理的过程中起到重要作用, 异常激活的Wnt信号可能主要通过激活经典途径而调节肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的增殖和活化, Wnt/ β -catenin信号通路的异常激活可能是致HSC活化而导致肝纤维化的重要原因。

何詠, 安振梅. Wnt信号通路与肝纤维化关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3766-3772 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3766.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3766>

0 引言

肝纤维化是对肝脏慢性损伤过程的修复应答反

同行评议者
吴俊华, 副教授,
南京大学医学院

应, 包括持续性的酒精或药物毒性, 病毒感染和遗传性的金属过载^[1]. 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)可以分化为内皮细胞和肝细胞系; 活化的HSC是疾病过程中细胞外基质蛋白的重要来源^[2]. 有报道证实^[3], 活化的HSCs诱导肝纤维化的发生和发展. 在静止期, HSC储存类视黄醇类物质, 和合成胶质纤维酸性蛋白(glia fibrillary acidic protein, GFAP); HSCs活化时, 转化为肌成纤维细胞并伴随类视黄醇类物质和GFAP的丢失以及细胞外基质蛋白(extracellular matrix, ECM)和平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的过度沉淀^[4]. HSC的激活被认为是肝纤维化发生的核心和始动环节^[5]. 根据此理论, 抗纤维化治疗主要在于抑制HSCs活化、增殖和合成. 在过去几年中, 对肝纤维化的发病机制的认识有了明显的进步^[6], 目前研究认为HSC受刺激活化是一个涉及多种细胞因子、细胞信号转导通路间不同水平共同调控的过程, 例如Wnt信号通路在肝纤维化的发病过程中起重要作用^[7]. 2009年亚太肝脏研究学会(Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)发布了肝纤维化共识认为: 目前肝纤维化尚无有效且公认的治疗药物和方法, 但越来越多的分子和靶向药物相关研究显示出相对较好的应用前景^[8,9]. 因此, 深入探讨肝纤维化的发病机制, 寻找理想的诊疗靶标, 成为临床上迫切需要和国内外学者共同关注的焦点^[10].

1 肝纤维化的发病机制、诊断及治疗

1.1 肝纤维化的发病机制 近年来越来越多的研究强调在肝纤维化病理过程中活化的HSC转化为成纤维细胞的作用^[11], 一系列肝脏的慢性损伤, 如病毒性肝炎、曲霉素、非酒精性脂肪肝及自身免疫的紊乱可激活活化的HSC转化为成纤维细胞^[12]. HSC的活化过程包括启动阶段(炎症前期)和维持阶段和溶解期. 启动阶段指的是基因表达和表型的早期改变引起细胞应答, 通常由可溶性刺激物, 如氧化应激信号、凋亡体、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和及邻细胞(Kupffer细胞、肝窦内皮细胞、肝细胞)的旁分泌引发. 维持阶段由于刺激物持续性的激活同时产生纤维化, 其特征是增殖、趋化性、纤维增生、收缩性、基质退化、类维生素A丢失、白细胞释放趋化因子或细胞因子. 促炎因子、促纤维化和有丝分裂刺激物通过自分泌和旁分泌的途径引起细胞外基质蓄积. 早期的肝脏疾

病的清除发生在肝纤维化的溶解之后, 通过凋亡、衰老、逆转活化的HSCs为相对静止的状态, 使活化的HSCs的丢失^[13].

特异性的信号通路介导肝纤维化的进展和转归, 细胞内复杂而精细的网络调控纤维化过程中HSCs生存和生长. 因此了解损伤后信号通路对纤维化发生发展的作用机制有助于逆转纤维化^[14].

HSCs的活化是肝纤维化发生的核心和始动环节, 近年来研究证实, Wnt通路与HSCs的增值和分化密切相关.

1.2 肝纤维化的诊断

1.2.1 肝穿刺活检: 目前肝穿刺活检仍然是肝纤维化诊断的金标准^[8]. 共识推荐: 使用16 G活检针, 样本长度>15 mm或至少含10个门管区; 样本长度<1 cm时, 重复采样. 在分析活检组织样本时, 推荐采用图像分析进行定量评估, 重复性好, 同时可排除观察者主观差异.

1.2.2 非侵袭性检查: 非侵袭性的血清学和影像学检查在评估肝纤维化等级中具有很大的发展空间, 并且可能进一步减少穿刺. 特别是弹性成像技术在肝纤维化检测方面具有巨大潜力^[15]. 血清学指标包括天门冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST), 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT), 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP), 血小板(platelet, PLT), 凝血酶原时间(prothrombin time, PT), 载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, Apo A1), 结合珠蛋白(haptoglobin, Hap), α 2微球蛋白(α -2-macroglobulin, α -2-M), γ -谷酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GGT)和TB, 透明质酸(hyaluronic acid, HA), III型前胶原氨基末端肽, 基质蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP); ¹³C呼吸试验(¹³C-breath tests); 影像学检查包括腹部超声(ultrasound, US), 微泡(造影剂)超声, 弹性成像(瞬时弹性成像或肝脏硬度测量)^[16].

尽管无创性检查受到越来越多的重视, 检查项目也在不断地更新, 但是对于肝纤维化诊断来说, 目前尚无能替代穿刺活检的诊断方法.

1.3 肝纤维化的治疗 肝纤维化是一个动态发展的过程, 肝星状细胞在各种慢性损伤, 例如炎症的刺激下不断生成纤维组织, 但同时在基质蛋白酶的作用下, 纤维被不断的分解吸收. 因此, 肝纤维化是可逆的. 目前研究认为, 去除病因和特定的抗纤维化治疗可以缓解甚至逆转纤维化

研发前沿
Wnt信号通路是近年来分子生物学方面的研究热点, 普遍认为该通路参与调控细胞的发生、分化、发育、成熟、癌变、凋亡、免疫等多种生理病理过程.

相关报道

Torre等利用芯片技术对比研究了转基因小鼠肝细胞增殖和再生过程中Wnt信号通路激活与否与 β -catenin表达的关系,实验证明 β -catenin的表达控制了部分肝细胞的增殖。Zhu等的研究发现,调节HSC活化的过氧化物酶体增殖激活受体PPAR γ 相关的Necdin蛋白是Wnt经典途径中的Wnt10b的直接靶点, Necdin蛋白表达沉默可使胞内PPAR γ 表达上调,并使Wnt经典途径受抑制而使肝纤维化受到限制。

过程。但是肝纤维化晚期,肝硬化是否能逆转仍存在较大分歧。

抗病毒治疗不仅能延缓肝纤维化的发展同时减少肝脏肿瘤的发生;共识中提到抗纤维化的药物水飞蓟素,目前尚无大型临床研究证实其在肝组织中有抗纤维化作用,同时,高剂量的水飞蓟素能否延缓纤维化也有待进一步的研究^[17]。

对于肝纤维化目前临床上仍然缺乏有效的治疗和干预手段,同时,药物治疗对于纤维化的改善情况以及并发症的问题有待进一步的研究。虽然目前尚无公认的有效且安全的治疗方案,但越来越多的分子靶向药物显示出相对较好的应用前景。深入探讨肝纤维化的发病机制,阻止肝纤维化的进一步发展乃至逆转成为目前国内学者共同关注的焦点。

2 肝星状细胞与肝纤维化

2.1 肝星状细胞的来源和功能 当HSC被发现表达许多神经元细胞或者胶质细胞标志物时,有研究认为, HSCs起源于神经外胚层^[18]。而Krivtsov等^[19]研究表明, HSCs起源于中胚层来源的多能间充质祖细胞(multipotent mesenchymal progenitor cells, MMPCs),部分来源于横膈和中皮层。MMPCs可以分化为神经细胞和间充质干细胞系,这类细胞标志物仍由HSCs表达。Vishnubalaji等^[20]对细胞周期调节过程的研究指出,来源于MMPC的不同类型的间质细胞在介质作用下进行内部的分化。综上所述, HSC的转移分化存在于间充质干细胞系中。HSC是肝细胞核内皮细胞的前体,肝脏中间充质细胞想主要细胞类型。其功能包括储存脂肪,控制肝窦张力,储存维生素A,损伤修复等^[21]。Sauvant等^[22]研究发现,在HSC和脂肪细胞分化过程中存在调控上的共性,并且HSC的转移分化和脂肪细胞的去分化相似。

2.2 纤维化过程中肝星状细胞的活化 分析肝纤维化发生过程中细胞内外的分子机制,为诊断和治疗提供了理论基础和可能性^[13]。新的研究不断地发掘新的治疗靶点,例如, HSC被认为是一种免疫调节细胞。目前认为HSCs参与脂肪因子,血管生成和神经内分泌调节等信号,与其他定值细胞相互作用,受表观遗传和转录调控介质的调节。在开发抗纤维化药物过程中,寻找纤维化进展的无侵袭性的生物标志物尤为重要,若遗传标记可预测纤维化的发展,或者对肝硬化

患者肝脏代谢失调风险进行评估,可提高临床诊疗的质量和患者对抗纤维化药物的选择。

2.2.1 生长因子(growth factors, GF)信号: 在肝脏中HSC是GF的主要来源,并严格调控GF活性的细胞外微环境。血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)在HSC活化过程中最具有代表性^[23], PDGF部分通过细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)活化,部分通过雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)调节蛋白激酶B(protein kinase B, AKT/PKB)活化。PDGF活化过程中需要Ca²⁺流,同时也可调节基因表型。除PDGF以外,其他GF也可激活酪氨酸受体,如TGF- β 信号蓄积Smad2/3并使其磷酸化可刺激纤维化相关基因表达,同时, Akhmetshina等^[24]研究证实, TGF- β 介导的纤维化过程需要经典Wnt信号通路的活化,通过下调Wnt信号通路抑制剂Dkk-1,在动物纤维化模型中TGF- β 可使经典Wnt信号通路活化。因此,对Wnt信号的下调可能成为肝纤维化有效的治疗靶点。

2.2.2 促纤维化信号通路: HSCs通过增加细胞数量和细胞外基质蛋白引起纤维化改变。在正常肝脏中,基底膜和基质间空隙主要包含IV和VI型胶原蛋白;在纤维化发生过程中不断被I和III型胶原蛋白和细胞内纤连蛋白替代^[25]。

肝脏中自分泌或旁分泌的TGF β 1是最强的促纤维化因子^[26]。TGF β 1诱导静止期的HSCs向成纤维细胞转化并分泌细胞外基质,然而,肝细胞的凋亡和坏死刺激HSC引起纤维化时, TGF β 1在肝细胞再生时可维持肝细胞质量调控其生长。在维持正常肝脏生理方面, TGF β 1同时也发挥抗炎和生长调控等作用。Baarsma等^[27]研究表明,在慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者中TGF β 1活化Wnt/ β -catenin信号通路使肺纤维化加重,同时经典Wnt通路有助于肺纤维母细胞ECM产生和成纤维细胞的分化。

同时, TGF- β 介导下结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF/CCN2)是成纤维的主要信号,因此CTGF可作为纤维化严重性的血清学指标^[28]。(1)趋化因子信号:在各个组织气管内趋化因子是一群功能类似细胞因子的具有趋化作用的小分子物质,调控炎症应答反应。HSC表达XCXR3, CCR5和CCR7受体同时也分泌CCL2/3/5, CXCL1等细胞因子^[29]。总的来

说, 趋化因子促进纤维细胞迁移定植于损伤部位, 从而通过增加细胞数量和扩大炎症促进纤维化^[14]; (2)脂肪因子通路: 脂肪因子是脂肪组织分泌的调节型多肽. 部分分子仅表达于脂肪细胞, 而其余则可浸润巨噬细胞, 组成血管外基质, 同时是非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的主要表现, 并且越来越多研究证实其为纤维化发生的重要调节因素^[30]. 脂肪细胞分泌的瘦素增加时可促进星状细胞纤维增生, TIMP-1表达增加.

2.2.3 神经内分泌调节: 慢性肝肝损伤中, 神经内分泌系统上调, 活化的HSC表达特异性受体, 大多数为调节大麻素(cannabinoid, CB)信号. 活化的星状细胞也分泌内源性大麻素: 2-花生四烯酸甘油(arachidonoyl glycerol, 2-AG), 可刺激CB1受体上调. 兴奋的CB1受体是一种促纤维化因子, 而CB2受体是一种抗纤维化和肝细胞保护性因子^[31].

2.2.4 免疫调节: 纤维化过程中炎症应答也是重要的调节因素, 纤维化发生前通常存在持续性的炎症反应. 活化的HSCs分泌炎症因子, 通过表达黏附分子, 包括细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)和血管内皮黏附分子1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)直接作用于免疫细胞, 通过抗原提呈调节免疫系统^[32]. 炎症和促纤维形成细胞间存在正反馈而促进纤维化. 损伤的肝脏中HSCs上的黏附分子表达上调进一步促进炎症.

越来越多的研究开始关注到Wnt在调节免疫细胞合成和分化间的作用. Sen等^[33]研究发现转录因子核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)进一步活化Wnt-5a介导的非经典的Wnt信号通路. Wnt-5a介导的蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)活化同时可能有助于NF- κ B相关基因的转录活性, 例如编码各类趋化因子和促炎因子^[34].

2.2.5 血管再生: 血管生成是肝脏损伤修复引起肝纤维化过程和肝脏再生的重要组成部分, 同时促进肝癌发生的. 因此, 体内正常肝脏可维持促进和拮抗血管生成间的平衡. 肝硬化中, 收缩的HSCs促进血管再生和加剧门脉高压. HSCs在窦周隙具有潜在的抵抗张力和调节血流的功能^[35].

2.2.6 NADPH氧化应激: 酒精代谢引起游离脂肪酸的蓄积促进纤维化. Wobser等^[36]的细胞实验

中, 游离脂肪酸引起氧化应激间接促进HSCs的活化.

2.2.7 HSCs的基因调控: HSC的活化受基因表达改变的调控, 基因调控机制不但包括直接转录因子活性改变, 还包括启动子区甲基化的表观遗传学修饰、mRNA稳定性和microRNA的调控.

表观遗传是在DNA碱基序列不变的前提下引起基因表达或细胞表型改变, 在HSC活化过程中有重要作用. 活化的HSCs内存在广泛的甲基化, 蛋白质的合成^[37]. 从胚胎时期开始, Wnt信号通路开始调控肝脏的发育, 引起肝细胞体积增大数量增加, 同时与肝细胞增殖分化也密切相关.

3 肝纤维化与Wnt信号通路

首次发现Wnt基因在小鼠乳头瘤病毒(mouse mammary tumor virus, MMTV)诱导小鼠乳腺癌时MMTV的插入激活Int-1基因, 随后有研究证实果蝇体节极性基因Wingless与Int-1为同源基因, 两者合并由此命名为Wnt基因^[38]. Wnt家族包含19个高度保守的分泌型糖蛋白^[39], 在细胞周期, 如细胞增殖、分裂、分化和干细胞自我更新等各个生命过程中起重要的调节作用. 在胚胎期, Wnt配体水平紊乱或者Wnt蛋白异常活化可能引起发育的缺陷; 在成人阶段, 异常的Wnt信号可能引起某些疾病, 例如肿瘤、骨质疏松等. Wnt信号通路主要包括经典Wnt/ β -catenin信号途径和非经典的Wnt信号途径.

3.1 肝纤维化与Wnt/ β -catenin信号通路 Wnt/ β -catenin是在进化上高度保守的信号级联通路, 在组织的发育, 内稳态中都发挥重要作用. β -catenin信号在肝脏病理生理学方面通过调控细胞的增殖、分化、生存、代谢和氧化还原状态而调控肝脏的发育、再生、干细胞辅助的再生和肝区带化. 在对肝脏代谢调控方面, β -catenin可能与酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)和NAFLD相关; 同时, 在肝癌中对细胞的再生和存活有重要作用^[40].

当细胞外缺乏Wnt信号时, 胞质内的 β -catenin与轴蛋白(axin)、肿瘤抑制因子腺瘤性结肠息肉病基因蛋白(adenomatous polyposis coli gene, APC)、酪蛋白激酶1(casein kinase 1, CK1)和糖原合成激酶3(glycogen synthase kinase 3, GSK3)组成复合物, 并被CK1和GSK3磷酸化; 磷

同行评价
本文主要探讨了肝纤维化的发病机制, 指出了一些诊疗靶标, 并最终将重点落在Wnt信号通路与肝纤维化上面, 文章涉及内容属于临床上迫切需要和国内外学者共同关注的焦点问题之一.

酸化后的 β -catenin被E3泛素连接酶 β -Trcp识别,从而降解 β -catenin;此状态下,Wnt靶基因被T细胞因子/淋巴增强因子(T cell factor/lymphoid enhancing factor, TCF/LEF)和组蛋白乙酰酶(histone deacetylases, HDAC)抑制.当细胞外存在Wnt信号时,Wnt与细胞膜上的7次跨膜蛋白卷曲蛋白(frizzled, Fz)受体及其共受体低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(low-density lipoprotein receptor-protein 5/6, LRP5/6)结合形成Wnt-Fz-LRP5/6复合物,该复合物结合胞质内的支架蛋白Dvl使Axin蓄积和LRP5/6的磷酸化;此过程阻断了axin介导的 β -catenin的磷酸酸化, β -catenin在胞质内蓄积后进入细胞核与TCF/LEF形成复合物,激活Wnt靶基因表达^[41].

Kordes等^[42]研究表明,在静止的HSC中均存在 β -catenin和经典Wnt蛋白(Wnt1、Wnt2、Wnt10等)的表达,同时在HSC分化为成纤维细胞时,经典Wnt蛋白表达下调.说明经典Wnt信号通路参与维持HSC的静息状态的维持.而Akhmetshina等^[24]体外培养肝脏细胞研究表明经典Wnt信号通路参与HSC的活化,此过程与TGF- β 相关.

3.2 肝纤维化与非经典Wnt信号通路 非经典Wnt信号通路主要特征为不依赖 β -catenin蛋白,通常包括Wnt/ Ca^{2+} 通路和细胞极性通路(planar cell polarity, PCP). Wnt/ Ca^{2+} 通路主要包括Wnt5a、PKC和该条蛋白激酶II(calmodulin kinase II, CamK II). PCP通路通常调节细胞骨架、与细胞的生长和分化过程相关^[43].

3.3 肝纤维化中Wnt信号通路的调控

3.3.1 Wnt受体: Wnt受体的恶性表型对正常组织内稳态是可有可无的,由此可提供一个有效的干预治疗纤维化的策略.

3.3.2 分泌型的Wnt信号的抑制剂: 分泌型卷曲蛋白相关蛋白(secreted frizzled-related proteins, sFRPs)和Wnt抑制蛋白(Wnt inhibitory protein, Wif)与直接与Wnts蛋白和/或Fz蛋白结合从而抑制下游反应; Dickkopf (DKK)家族和WISSE/SOST家族与LRP5/6或Fz-LRP6复合物结合阻断Wnt信号.

Rubin等^[44]发现,相对于正常人的成骨细胞,骨肉瘤患者肿瘤细胞中Wif-1的mRNA和蛋白水平下调,并与其启动子的甲基化程度密切相关.建立细胞模型逆转其启动子甲基化程度后,可见Wif-1过度表达而使胞内和胞核中 β -catenin表

达减少,Wnt信号通路被抑制,肿瘤生长速度减缓.这在肾癌^[45]和星形细胞瘤^[46]的研究中也取得相同结论.

Dkk-3是近来Dkk家族中被关注最多的抑制剂,他通过与LRP5/6复合物竞争性结合从而抑制经典Wnt信号途径传递.Yu等^[47]在胃癌及愈后研究中发现Dkk-3基因M1615区域异常甲基化者疾病结局较差;高度的甲基化导致Dkk-3基因的沉默,从而过度激活Wnt/ β -catenin信号通路影响疾病愈后.

4 肝纤维化中Wnt信号通路靶向治疗

神经细胞生长抑制因子(Necdin)和DLK在HSCs活化过程中选择性表达.上调Necdin时可通过活化Wnt信号和抑制PPAR γ 使静止的HSCs活化.necdin-Wnt通路通过甲基化抑制PPAR γ 调控抗生脂的HSC迁移分化,Wnt抑制剂Dkk-1也可复制这类表观遗传学效应^[48].有研究表明,在活化的HSCs中Necdin的直接作用靶点是Wnt10b.在HSCs中二甲双胍调控TGF- β 受体Bambi的表达促进经典Wnt信号通路的活化,引起HSC的增值和肝纤维化^[49].培瑞维A酸是属于无环类维生素家族,在HSCs中可抑制PDGF受体 α/β ,同时可抑制活化的PDGF-C介导的HSCs向成纤维细胞的转化.在肝纤维化中,pretinoin表达受抑^[50].

5 结论

在肝纤维化发生和进展时,Wnt信号通路异常激活可能是致纤维化发生和形成的重要因素.减少该通路信号对肝纤维化具有较大的临床意义.诸如Wnt拮抗剂、SiRNA、可溶性受体、转录竞争和抑制因子都可以抑制Wnt信号.

Wnt信号通路异常活化使HSC增殖活化、上皮细胞迁移转化、上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition)或与其他促纤维化因子相互作用引起肝纤维化.同时,在肝纤维化中Wnt信号通路也受到表观遗传修饰,预示表观遗传修饰可能是纤维化治疗的新靶点.如今越来越多的Wnt通路的抑制剂受到人们的关注,一些进入临床的试验也提示我们一些潜在的治疗价值.肝纤维化中对Wnt更深入的研究将给我们带来更多更具有价值的诊疗策略.

6 参考文献

- 1 Schuppan D, Kim YO. Evolving therapies for liver fibrosis. *J Clin Invest* 2013; 123: 1887-1901 [PMID:

- 23635787 DOI: 10.1172/jci66028]
- 2 Ikeda H, Yatomi Y. Autotaxin in liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 1817-1821 [PMID: 22820036 DOI: 10.1016/j.cca.2012.07.014]
- 3 Miao CG, Yang YY, He X, Huang C, Huang Y, Zhang L, Lv XW, Jin Y, Li J. Wnt signaling in liver fibrosis: progress, challenges and potential directions. *Biochimie* 2013; 95: 2326-2335 [PMID: 24036368 DOI: 10.1016/j.biochi.2013.09.003]
- 4 Zakaria S, Youssef M, Moussa M, Akl M, El-Ahwany E, El-Raziky M, Mostafa O, Helmy AH, El-Hindawi A. Value of α -smooth muscle actin and glial fibrillary acidic protein in predicting early hepatic fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Arch Med Sci* 2010; 6: 356-365 [PMID: 22371771 DOI: 10.5114/aoms.2010.14255]
- 5 Kocabayoglu P, Friedman SL. Cellular basis of hepatic fibrosis and its role in inflammation and cancer. *Front Biosci* (Schol Ed) 2013; 5: 217-230 [PMID: 23277047]
- 6 Chen SL, Zheng MH, Shi KQ, Yang T, Chen YP. A new strategy for treatment of liver fibrosis: letting MicroRNAs do the job. *BioDrugs* 2013; 27: 25-34 [PMID: 23329398 DOI: 10.1007/s40259-012-0005-2]
- 7 Sánchez-Valle V, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review. *Curr Med Chem* 2012; 19: 4850-4860 [PMID: 22709007]
- 8 Shiha G, Sarin SK, Ibrahim AE, Omata M, Kumar A, Lesmana LA, Leung N, Tozun N, Hamid S, Jafri W, Maruyama H, Bedossa P, Pinzani M, Chawla Y, Esmat G, Doss W, Elzanaty T, Sakhuja P, Nasr AM, Omar A, Wai CT, Abdallah A, Salama M, Hamed A, Yousry A, Waked I, Elshahar M, Fateen A, Mogawer S, Hamdy H, Elwakil R. Liver fibrosis: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepatol Int* 2009; 3: 323-333 [PMID: 19669358 DOI: 10.1007/s12072-008-9114-x]
- 9 陆伦根, 蔡晓波. 2009APASL肝纤维化共识解读. *胃肠病学* 2010; 15: 324-325
- 10 Huang SM, Mishina YM, Liu S, Cheung A, Stegmeier F, Michaud GA, Charlat O, Wietzel E, Zhang Y, Wiessner S, Hild M, Shi X, Wilson CJ, Mickanin C, Myer V, Fazal A, Tomlinson R, Serluca F, Shao W, Cheng H, Shultz M, Rau C, Schirle M, Schlegl J, Ghidelli S, Fawell S, Lu C, Curtis D, Kirschner MW, Lengauer C, Finan PM, Tallarico JA, Bouwmeester T, Porter JA, Bauer A, Cong F. Tankyrase inhibition stabilizes axin and antagonizes Wnt signalling. *Nature* 2009; 461: 614-620 [PMID: 19759537 DOI: 10.1038/nature08356]
- 11 Jiao J, Friedman SL, Aloman C. Hepatic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 223-229 [PMID: 19396960]
- 12 Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218 [PMID: 15690074 DOI: 10.1172/jci24282]
- 13 Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 425-436 [PMID: 20585339 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.97]
- 14 Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 195-206 [PMID: 21497738 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.005]
- 15 Carey E, Carey WD. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 519-527 [PMID: 20682514 DOI: 10.3949/ccjm.77a.09138]
- 16 Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, Le Clesiau H, Beaugrand M. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut* 2011; 60: 977-984 [PMID: 21068129 DOI: 10.1136/gut.2010.221382]
- 17 Stickel F, Schuppan D. Herbal medicine in the treatment of liver diseases. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 293-304 [PMID: 17331820 DOI: 10.1016/j.dld.2006.11.004]
- 18 Costa G, Kouskoff V, Lacaud G. Origin of blood cells and HSC production in the embryo. *Trends Immunol* 2012; 33: 215-223 [PMID: 22365572 DOI: 10.1016/j.it.2012.01.012]
- 19 Krivtsov AV, Figueroa ME, Sinha AU, Stubbs MC, Feng Z, Valk PJ, Delwel R, Döhner K, Bullinger L, Kung AL, Melnick AM, Armstrong SA. Cell of origin determines clinically relevant subtypes of MLL-rearranged AML. *Leukemia* 2013; 27: 852-860 [PMID: 23235717 DOI: 10.1038/leu.2012.363]
- 20 Vishnubalaji R, Al-Nbaheen M, Kadalmani B, Aldahmash A, Ramesh T. Skin-derived multipotent stromal cells--an archrival for mesenchymal stem cells. *Cell Tissue Res* 2012; 350: 1-12 [PMID: 22885940 DOI: 10.1007/s00441-012-1471-z]
- 21 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]
- 22 Sauvant P, Cansell M, Atg   C. Vitamin A and lipid metabolism: relationship between hepatic stellate cells (HSCs) and adipocytes. *J Physiol Biochem* 2011; 67: 487-496 [PMID: 21626400 DOI: 10.1007/s13105-011-0101-7]
- 23 Ogawa S, Ochi T, Shimada H, Inagaki K, Fujita I, Nii A, Moffat MA, Katragadda M, Violand BN, Arch RH, Masferrer JL. Anti-PDGF-B monoclonal antibody reduces liver fibrosis development. *Hepatol Res* 2010; 40: 1128-1141 [PMID: 20880061 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00718.x]
- 24 Akhmetshina A, Palumbo K, Dees C, Bergmann C, Venalis P, Zerr P, Horn A, Kireva T, Beyer C, Zwerina J, Schneider H, Sadowski A, Riene MO, MacDougald OA, Distler O, Schett G, Distler JH. Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF- β -mediated fibrosis. *Nat Commun* 2012; 3: 735 [PMID: 22415826 DOI: 10.1038/ncomms1734]
- 25 Brown B, Lindberg K, Reing J, Stolz DB, Badyrak SF. The basement membrane component of biologic scaffolds derived from extracellular matrix. *Tissue Eng* 2006; 12: 519-526 [PMID: 16579685 DOI: 10.1089/ten.2006.12.519]
- 26 Yang L, Pang Y, Moses HL. TGF-beta and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression. *Trends Immunol* 2010; 31: 220-227 [PMID: 20538542 DOI: 10.1016/j.it.2010.04.002]
- 27 Baarsma HA, Spanjer AI, Haitsma G, Engelbertink LH, Meurs H, Jonker MR, Timens W, Postma DS, Kerstjens HA, Gosens R. Activation of WNT/ β -catenin signaling in pulmonary fibroblasts by TGF- β_1 is increased in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2011; 6: e25450 [PMID: 21980461 DOI: 10.1371/journal.pone.0025450]
- 28 Kovalenko E, Tacke F, Gressner OA, Zimmermann

- HW, Lahme B, Janetzko A, Wiederholt T, Berg T, Müller T, Trautwein C, Gressner AM, Weiskirchen R. Validation of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) and its gene polymorphisms as noninvasive biomarkers for the assessment of liver fibrosis. *J Viral Hepat* 2009; 16: 612-620 [PMID: 19243500 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01110.x]
- 29 Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology* 2009; 50: 957-969 [PMID: 19585655 DOI: 10.1002/hep.23046]
- 30 Jeong WI, Osei-Hyiaman D, Park O, Liu J, Bátkai S, Mukhopadhyay P, Horiguchi N, Harvey-White J, Marsicano G, Lutz B, Gao B, Kunos G. Paracrine activation of hepatic CB1 receptors by stellate cell-derived endocannabinoids mediates alcoholic fatty liver. *Cell Metab* 2008; 7: 227-235 [PMID: 18316028 DOI: 10.1016/j.cmet.2007.12.007]
- 31 Teixeira-Clerc F, Belot MP, Manin S, Deveaux V, Cadoudal T, Chobert MN, Louvet A, Zimmer A, Tordjmann T, Mallat A, Lotersztajn S. Beneficial paracrine effects of cannabinoid receptor 2 on liver injury and regeneration. *Hepatology* 2010; 52: 1046-1059 [PMID: 20597071 DOI: 10.1002/hep.23779]
- 32 Bomble M, Tacke F, Rink L, Kovalenko E, Weiskirchen R. Analysis of antigen-presenting functionality of cultured rat hepatic stellate cells and transdifferentiated myofibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396: 342-347 [PMID: 20403338 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.04.094]
- 33 Sen M. Wnt signalling in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 708-713 [PMID: 15705634 DOI: 10.1093/rheumatology/keh553]
- 34 Katoh M. Dysregulation of stem cell signaling network due to germline mutation, SNP, Helicobacter pylori infection, epigenetic change and genetic alteration in gastric cancer. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 832-839 [PMID: 17568183]
- 35 Rosmorduc O, Housset C. Hypoxia: a link between fibrogenesis, angiogenesis, and carcinogenesis in liver disease. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 258-270 [PMID: 20665378 DOI: 10.1055/s-0030-1255355]
- 36 Wobser H, Dorn C, Weiss TS, Amann T, Bollheimer C, Büttner R, Schölmerich J, Hellerbrand C. Lipid accumulation in hepatocytes induces fibrogenic activation of hepatic stellate cells. *Cell Res* 2009; 19: 996-1005 [PMID: 19546889 DOI: 10.1038/cr.2009.73]
- 37 Ramani K, Yang H, Kuhlenkamp J, Tomasi L, Tsukamoto H, Mato JM, Lu SC. Changes in the expression of methionine adenosyltransferase genes and S-adenosylmethionine homeostasis during hepatic stellate cell activation. *Hepatology* 2010; 51: 986-995 [PMID: 20043323 DOI: 10.1002/hep.23411]
- 38 杜彦艳, 刘鑫, 单保恩. Wnt/ β -catenin信号转导通路
与肿瘤关系的研究进展. *肿瘤* 2009; 29: 803-806
- 39 Papkoff J, Brown AM, Varmus HE. The int-1 proto-oncogene products are glycoproteins that appear to enter the secretory pathway. *Mol Cell Biol* 1987; 7: 3978-3984 [PMID: 3323883]
- 40 Lade AG, Monga SP. Beta-catenin signaling in hepatic development and progenitors: which way does the WNT blow? *Dev Dyn* 2011; 240: 486-500 [PMID: 21337461 DOI: 10.1002/dvdy.22522]
- 41 MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/ β -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell* 2009; 17: 9-26 [PMID: 19619488 DOI: 10.1016/j.devcel.2009.06.016]
- 42 Kordes C, Sawitza I, Häussinger D. Canonical Wnt signaling maintains the quiescent stage of hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 367: 116-123 [PMID: 18158920 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.12.085]
- 43 Clark CE, Nourse CC, Cooper HM. The tangled web of non-canonical Wnt signalling in neural migration. *Neurosignals* 2012; 20: 202-220 [PMID: 22456117 DOI: 10.1159/000332153]
- 44 Rubin EM, Guo Y, Tu K, Xie J, Zi X, Hoang BH. Wnt inhibitory factor 1 decreases tumorigenesis and metastasis in osteosarcoma. *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 731-741 [PMID: 20197388 DOI: 10.1158/1535-7163.mct-09-0147]
- 45 Kawakami K, Hirata H, Yamamura S, Kikuno N, Saini S, Majid S, Tanaka Y, Kawamoto K, Enokida H, Nakagawa M, Dahiya R. Functional significance of Wnt inhibitory factor-1 gene in kidney cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 8603-8610 [PMID: 19887605 DOI: 10.1158/0008-5472.can-09-2534]
- 46 Yang Z, Wang Y, Fang J, Chen F, Liu J, Wu J, Wang Y. Expression and aberrant promoter methylation of Wnt inhibitory factor-1 in human astrocytomas. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 26 [PMID: 20334650 DOI: 10.1186/1756-9966-29-26]
- 47 Yu J, Tao Q, Cheng YY, Lee KY, Ng SS, Cheung KF, Tian L, Rha SY, Neumann U, Röcken C, Ebert MP, Chan FK, Sung JJ. Promoter methylation of the Wnt/ β -catenin signaling antagonist Dkk-3 is associated with poor survival in gastric cancer. *Cancer* 2009; 115: 49-60 [PMID: 19051296 DOI: 10.1002/cncr.23989]
- 48 Zhu NL, Asahina K, Wang J, Ueno A, Lazaro R, Miyaoka Y, Miyajima A, Tsukamoto H. Hepatic stellate cell-derived delta-like homolog 1 (DLK1) protein in liver regeneration. *J Biol Chem* 2012; 287: 10355-10367 [PMID: 22298767 DOI: 10.1074/jbc.M111.312751]
- 49 Subramaniam N, Sherman MH, Rao R, Wilson C, Coulter S, Atkins AR, Evans RM, Liddle C, Downes M. Metformin-mediated Bambi expression in hepatic stellate cells induces pro-survival Wnt/ β -catenin signaling. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5: 553-561 [PMID: 22406377 DOI: 10.1158/1940-6207.capr-12-0053]
- 50 Honda M, Yamashita T, Yamashita T, Arai K, Sakai Y, Sakai A, Nakamura M, Mizukoshi E, Kaneko S. Peretinoin, an acyclic retinoid, improves the hepatic gene signature of chronic hepatitis C following curative therapy of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2013; 13: 191 [PMID: 23587162 DOI: 10.1186/1471-2407-13-191]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍





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

