

ATRA抑制肝损伤的作用机制研究进展

刘娟, 金梅

刘娟, 金梅, 重庆医科大学附属永川医院药剂科 重庆市 402160

刘娟, 主管药师, 主要从事临床药学研究。

重庆医科大学附属永川医院青年基金资助项目,

No. YJQN201424

作者贡献分布: 本文由刘娟完成写作; 金梅审核。

通讯作者: 金梅, 副主任药师, 402160, 重庆市永川区萱花路439号, 重庆医科大学附属永川医院药剂科, jinmei1961@163.com

电话: 023-85368172

收稿日期: 2014-07-24 修回日期: 2014-09-07

接受日期: 2014-09-17 在线出版日期: 2015-07-08

Mechanism of all-trans retinoic acid for inhibiting liver injury

Juan Liu, Mei Jin

Juan Liu, Mei Jin, Department of Pharmacy, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China

Supported by: Youth Fund of Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, No. YJQN201424

Correspondence to: Mei Jin, Associate Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, 439 Xuanhua Road, Yongchuan District, Chongqing 402160, China. jinmei1961@163.com

Received: 2014-07-24 Revised: 2014-09-07

Accepted: 2014-09-17 Published online: 2015-07-08

Abstract

All-trans retinoic acid (ATRA) is one of the key compounds in inhibiting liver injury, and it plays an important role in the occurrence and development of liver injury. In recent years, numerous studies have shown that ATRA can inhibit the apoptosis of hepatocytes and promote the recovery of liver cells. Researchers have proposed using ATRA to inhibit liver injury, and great progress has been made in using such compound to treat liver cancer and viral

hepatitis. This article reviews the mechanism of ATRA for inhibiting liver injury.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: All-trans retinoic acid; Liver injury; Apoptosis

Liu J, Jin M. Mechanism of all-trans retinoic acid for inhibiting liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(19): 3081-3085 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3081.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i19.3081>

摘要

全反式维甲酸是抑制肝细胞损伤的关键物质之一, 他在肝细胞损伤的发生发展过程中起着重要作用。近年来, 大量研究表明, 全反式维甲酸可以抑制肝细胞的凋亡、促进肝细胞的恢复。而且研究者们提出了使用全反式维甲酸抑制肝细胞损伤治疗的新方法, 在肝癌治疗及病毒性肝炎治疗的研究方面取得了可喜的进展。本文将全反式维甲酸为切入点, 对全反式维甲酸抑制肝细胞损伤的作用机制作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 全反式维甲酸; 肝损伤; 凋亡

核心提示: 全反式维甲酸具有抑制肝损伤作用, 其作用机制可能为参与肝损伤过程中的炎症因子释放、稳定肝细胞膜、促进肝脏微循环及增强细胞免疫。

刘娟, 金梅. ATRA抑制肝损伤的作用机制研究进展. 世界华

背景资料

全反式维甲酸 (all-trans-retinoic acid, ATRA) 是抑制肝细胞凋亡的关键物质。因此, 探讨ATRA在肝损伤过程中的具体机制, 对于未来更安全、有效的以ATRA治疗肝损伤的意义重大, 其研究结果将为延缓或抑制肝损伤的病理进程提供科学依据。

同行评议者

李华, 副教授, 中山大学器官移植研究所, 中山大学附属第三医院肝脏移植中心; 傅晓辉, 副教授, 副主任医师, 东方肝胆外科医院; 李胜, 研究员, 山东省肿瘤防治研究院肝胆外科

■ 研发前沿

ATRA具有减轻和逆转肝损伤的作用,但其作用机制尚不完全清楚,问题在于需要设计及系统性评价ATRA预防或抑制肝损伤的临床试验。

人消化杂志 2015; 23(19): 3081-3085 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3081.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i19.3081>

0 引言

全反式维甲酸(all-trans-retinoic acid, ATRA)是一种多烯酸,是维生素A的中间代谢产物,为现今最重要的抑制肝细胞损伤物质,被广泛应用到多种实体肿瘤的预防和治疗研究中,并且其药效确切^[1,2],因此受到国内外许多研究者的高度重视。已证实ATRA参与实体肿瘤细胞的病理生理过程,能抑制实体肿瘤细胞的生长,诱导肿瘤细胞的凋亡^[3-5],提高肝转移患者的生存率^[6]。有报道^[7,8]表明ATRA介导的细胞凋亡在肝脏疾病、胰腺和宫颈等实体细胞损伤中起着重要的作用。因此,探讨ATRA在抑制肝损伤形成、发生及发展中的具体机制,对于未来更安全、有效的使用ATRA治疗肝损伤意义重大,其研究结果将为延缓或抑制肝损伤的发生及病理进程提供科学依据。

1 ATRA的理化特性

ATRA为脂溶性维生素,是维生素A类的重要衍生物,经维生素A修饰而成,因其具有广泛参与细胞分化的作用。近年来ATRA在胚胎发育、抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡、调节细胞免疫中起着重要的作用^[9-12],成为肿瘤化学预防和治疗的药物。ATRA的分子结构由己烯环、多烯侧链及极性基团3部分构成^[13]。其抗癌活性高并且毒性较低,也是维生素A类所有衍生物中最稳定和最具活性的形式。

2 ATRA的生物特性

2.1 对胚胎发育的影响 现已发现过量的ATRA具有潜在的致畸作用,特别引人注目的是对动物和人类心脏、神经管及颜面部的致畸性。应用ATRA可以诱导C57种小鼠脑部畸形和脊柱神经管畸形^[14]。在胚胎发育早期,母体摄入过量的ATRA可引起腭间充质细胞增殖水平下降从而引起腭裂^[15]。在研究急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)的SD孕鼠中,发现在胚胎神经管开始闭合及闭合中期时(胚胎21-25 d)使用ATRA致畸、致死率较高,而中期可使用小剂量 ATRA控制症状,这一研究为患APL的孕妇在胚胎发育各期如何安

全使用ATRA治疗提供了实验依据^[16]。

2.2 对细胞增殖和分化的影响 ATRA诱导肿瘤细胞分化和凋亡的机制较为复杂,目前其具体作用机制尚不明确,可能的机制有:(1)对RA受体的作用。RA有维甲酸受体(retinoic acid receptor, RAR)和维甲酸X受体(retinoic acid receptor X, RXR)两种,各有 α 、 β 、 γ 、 δ 4种异构体,他们可以特异的与ATRA结合,从而发挥不同的调节作用^[17];(2)影响细胞周期。大量研究显示,ATRA作用于肝癌细胞后,可使细胞周期 G_0/G_1 延长,从而影响DNA的合成,最终抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡,抑制肝癌细胞生长达到治疗肝癌的目的;(3)对基因和细胞因子的调控。有报道ATRA作用于肝癌细胞株SMMC-7721后,能够抑制肝癌细胞生长并引起细胞凋亡。

2.3 对肿瘤细胞的影响 肿瘤细胞具有迁移和侵袭性的特性是导致肿瘤转移或复发的主要原因,而ATRA对上皮性(乳房、膀胱、子宫癌、气管)、间质性(白血病、骨肉瘤)及原始外胚层(胚胎癌)来源的肿瘤细胞都具有抑制生长、分化的作用^[18,19]。目前认为ATRA能通过提高宿主免疫反应;与细胞中的RAR结合;使癌变的细胞产生正常分化等作用机制抑制肿瘤细胞的生长。研究显示ATRA能诱导胃癌细胞分化及凋亡并阻滞胃癌细胞周期,对胃癌有一定的治疗作用。ATRA能增强顺铂等化疗药物对胰腺癌细胞株的疗效,并发现ATRA有抑制胰腺癌细胞株PANC-1生长的作用^[20]。近期有研究^[21]将ATRA作为诱导分化剂,可以有效抑制APL。现今已将ATRA用在临床治疗白血病,并且取得了良好的效果^[22-24]。

3 ATRA与肝损伤

3.1 抑制炎症因子释放 已证实多数肝细胞损伤常伴有炎症反应,其中炎症因子如转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β),肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等是肝病进展过程中关键的炎症调节因子^[25-30],可刺激肝脏内间质细胞活化。故抑制炎症及炎症因子释放对防治肝细胞损伤有着重要的意义。研究^[31]证实,补充小剂量ATRA可以恢复酒精性肝病大鼠的肝脏维生素A类物质的含量,抑制肝细胞内TGF- β 1、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,

CTGF)和I型胶原前胶原 $\alpha 1$ [pro $\alpha 1$ (I) collagen, Coll $\alpha 1$]的表达^[32],从而阻断产生维生素A类物质极性代谢产物,抑制早期酒精性肝纤维化的形成.减轻肝细胞变性坏死,促进肝功能恢复^[33].

3.2 保护肝细胞膜 有研究^[34]发现,由短小棒状杆菌和脂多糖诱导的肝细胞损伤中,ATRA能作为免疫调节剂抑制肝巨噬细胞活化,降低肝衰竭所致的死亡率,从而减轻肝细胞损害.长期服用小剂量ATRA能够逆转人肝细胞损伤^[35].通过修复类脂代谢过程,改善非酒精性脂肪肝的肝细胞功能^[36].对肝部分切除大鼠补充ATRA可以促进肝细胞的恢复^[37].而在四氯化碳引起的肝纤维化大鼠中,给予ATRA能大大降低肝纤维化程度^[38].对熊去氧胆酸仍有效的胆汁淤积性肝损伤大鼠,可以联合ATRA治疗效果更佳.江海燕^[39]研究显示ATRA可明显减轻肝细胞肿胀、坏死、线粒体肿胀和内质网增生等,并部分减少肝纤维组织增生.提示补充ATRA能恢复慢性胆总管结扎大鼠肝脏的维生素A和RA含量,诱导肝脏超氧化物歧化酶活性,增加谷胱甘肽含量,降低丙二醛含量,从而减轻氧化应激所致的肝损害.

3.3 改善肝脏微循环 当病毒感染等诱发肝损伤后,会引起肝微循环障碍,从而导致肝实质细胞缺血缺氧^[40,41].饶娴宜等^[42]、张育明^[43]认为在多种因素与机制造成的肝损伤中均存在着不同程度的肝微循环障碍.因此,改善肝微循环是治疗各型肝损伤的重要环节.ATRA具有调控微循环系统的发育和分化过程,能抑制血管平滑肌细胞增殖,达到改善微循环的作用^[44].另外还发现ATRA可减少血浆中血小板糖蛋白特异性抗体^[45],从而增加肝血流,促进肝细胞功能恢复.

3.4 抑制肝细胞凋亡,增强免疫细胞作用 相关研究表明ATRA在一定程度上能延缓肝癌的发生和发展.ATRA通过诱导肿瘤细胞凋亡及分化,增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,增强免疫细胞对肿瘤细胞的杀灭作用,促使免疫细胞的增殖从而达到治疗肿瘤的目的^[46].当成人肝细胞发生癌变时,甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)在血清中的含量会急剧增加.AFP可与细胞表面AFP结合蛋白(AFP binding protein, ABP)结合促使细胞增殖分化^[47].而

ATRA可通过与特异性RAR结合发挥抑制肿瘤生长的作用^[48].研究^[49]发现ATRA可下调肿瘤干细胞分化调节基因*Nanog*的表达,诱导肝癌细胞HepG2分化呈剂量和时间依赖性^[50],并抑制其增殖和迁移.ATRA还可抑制肝癌细胞bcl-2的表达,使与凋亡相关的基因*Fas*和*p53*表达增高,从而诱导肝癌细胞凋亡.ATRA联合苦参素可以减缓肝癌病变进程中 β -连环蛋白的上调速度,这一研究说明ATRA能推迟肝癌进程^[51].

4 结论

虽然ATRA是抑制肝细胞损伤的重要物质,可以减轻和逆转肝损害,降低肝纤维化,并增加化疗药物对肝癌的敏感性.但目前有个别研究显示ATRA存在一定致畸性,大剂量使用反而可引起肝损害和血脂代谢异常等不良反应.因此,还有许多研究工作有待深入,如ATRA抑制肝损伤剂量、疗程、频率、适应症及给药时机等.本文明确了ATRA抑制肝损伤的作用机制,将有利于促进ATRA的开发与临床应用.

5 参考文献

- Shimizu M, Takai K, Moriwaki H. Strategy and mechanism for the prevention of hepatocellular carcinoma: phosphorylated retinoid X receptor α is a critical target for hepatocellular carcinoma chemoprevention. *Cancer Sci* 2009; 100: 369-374 [PMID: 19068086 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.01045]
- Cho HY, Choi EK, Lee SW, Kim KH, Park SJ, Lee CK, Lee SW. All-trans retinoic acid induces TLR-5 expression and cell differentiation and promotes flagellin-mediated cell functions in human THP-1 cells. *Immunol Lett* 2011; 136: 97-107 [PMID: 21237205 DOI: 10.1007/s10068-012-0199-6]
- Arce F, Gätjens-Boniche O, Vargas E, Valverde B, Díaz C. Apoptotic events induced by naturally occurring retinoids ATRA and 13-cis retinoic acid on human hepatoma cell lines Hep3B and HepG2. *Cancer Lett* 2005; 229: 271-281 [PMID: 16135400 DOI: 10.1016/j.canlet.2005.06.047]
- Chang Q, Chen Z, You J, McNutt MA, Zhang T, Han Z, Zhang X, Gong E, Gu J. All-trans-retinoic acid induces cell growth arrest in a human medulloblastoma cell line. *J Neurooncol* 2007; 84: 263-267 [PMID: 17453147 DOI: 10.1007/s11060-007-9380-9]
- 黄鑫, 邓述恺. 全反式维甲酸抗肿瘤机制的研究进展. *山东医药* 2008; 48: 109-110
- Palomares T, García-Alonso I, San Isidro R, Méndez J, Alonso-Varona A. All-trans-retinoic acid counteract the tumor-stimulating effect of hepatectomy and increases survival of rats bearing liver metastases. *J Surg Res* 2014; 188:

■ 相关报道

Zhang、Simoni 等对ATRA抑制肝癌细胞增殖和迁移进行了相关研究,但其主要研究在于ATRA与诱导肿瘤细胞凋亡及分化有关.

应用要点

该文章对ATRA抑制肝损伤的作用机制进行了分析, 但是其临床治疗剂量、疗程、频率、适应症及给药时机等尚需进一步研究。

- 143-151 [PMID: 24439134 DOI: 10.1016/j.jss.2013.12.020]
- 7 张杨. 全反式维甲酸联合传统化疗药物对肝癌的治疗及其作用机制的研究. 上海: 第二军医大学, 2013: 1-10
- 8 周虎, 冯定庆, 桂云, 宣恒华, 丁玉兰, 赵卫东. 曲古菌素A联合全反式维甲酸诱导宫颈癌SiHa细胞凋亡的协同作用. 中国妇幼保健 2012; 27: 3331-3334
- 9 Manor D, Shmidt EN, Budhu A, Flesken-Nikitin A, Zgola M, Page R, Nikitin AY, Noy N. Mammary carcinoma suppression by cellular retinoic acid binding protein-II. *Cancer Res* 2003; 63: 4426-4433 [PMID: 12907615]
- 10 Wang W, Xu G, Ding CL, Zhao LJ, Zhao P, Ren H, Qi ZT. All-trans retinoic acid protects hepatocellular carcinoma cells against serum-starvation-induced cell death by upregulating collagen 8A2. *FEBS J* 2013; 280: 1308-1319 [PMID: 23298258 DOI: 10.1111/febs.12122]
- 11 李良平, 张正, 韩盛玺. 维甲酸抑制肿瘤细胞增殖和诱导凋亡. 世界华人消化杂志 2001; 9: 437-440
- 12 彭细峰, 许雪亮. 全反式维甲酸对甲状腺相关眼病眼眶成纤维细胞增殖和凋亡的影响. 中国现代医学杂志 2013; 23: 55-59
- 13 鲍英. 全反式维甲酸在消化道肿瘤基因表达中的作用及其机制. 国外医学(消化系疾病分册) 2003; 23: 152-155
- 14 武荣. 维甲酸致C-(57)小鼠神经管畸形的实验动物研究. 太原: 山西医科大学, 2012: 1-10
- 15 孙越. 胚胎发育末期维甲酸诱导腭裂小鼠腭突细胞增殖与分化的变化. 大连: 大连医科大学, 2012: 1-8
- 16 郭梦溪, 张峰睿, 杨金伟, 贺永胜, 李树清, 李力燕. 维甲酸治疗SD大鼠急性早幼粒细胞白血病孕鼠的实验研究. 昆明医学院学报 2011; 32: 48-50, 63
- 17 Le Vee M, Jouan E, Stieger B, Fardel O. Differential regulation of drug transporter expression by all-trans retinoic acid in hepatoma HepaRG cells and human hepatocytes. *Eur J Pharm Sci* 2013; 48: 767-774 [PMID: 23352986 DOI: 10.1016/j.ejps.2013.01.005]
- 18 Wan Y, Yang S, Sun F, Wang J, Chen Q, Hong A. All-trans retinoic acid induces chromatin remodeling at the promoter of the mouse liver, bone, and kidney alkaline phosphatase gene in C3H10T 1/2 cells. *Biochem Genet* 2012; 50: 495-507 [PMID: 22270475 DOI: 10.1007/s10528-011-9494-9]
- 19 Yang Y, Qin SK, Wu Q, Wang ZS, Zheng RS, Tong XH, Liu H, Tao L, He XD. Connexin-dependent gap junction enhancement is involved in the synergistic effect of sorafenib and all-trans retinoic acid on HCC growth inhibition. *Oncol Rep* 2014; 31: 540-550 [PMID: 24317203 DOI: 10.3892/or.2013.2894]
- 20 El-Metwally TH, Hussein MR, Pour PM, Kuszynski CA, Adrian TE. High concentrations of retinoids induce differentiation and late apoptosis in pancreatic cancer cells in vitro. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 602-611 [PMID: 15970678 DOI: 10.4161/cbt.4.5.1762]
- 21 Sanchez PV, Glantz ST, Scotland S, Kasner MT, Carroll M. Induced differentiation of acute myeloid leukemia cells by activation of retinoid X and liver X receptors. *Leukemia* 2014; 28: 749-760 [PMID: 23823656 DOI: 10.1038/leu.2013.202]
- 22 Chen L, Wang J, Hu X, Xu X. Meta-analysis of all-trans retinoic acid-linked arsenic trioxide treatment for acute promyelocytic leukemia. *Hematology* 2014; 19: 202-207 [PMID: 24074286 DOI: 10.1179/1607845413Y.0000000118]
- 23 Ushiki T, Nikkuni K, Yoshida C, Shibasaki Y, Ishikawa T, Masuko M, Takai K. [Successful treatment of acute promyelocytic leukemia complicated with autoimmune hepatitis-induced portal hypertension with all-trans retinoic acid]. *Rinsho Ketsueki* 2012; 53: 97-104 [PMID: 22374532]
- 24 Pei R, Cao J, Ma J, Zhang P, Liu X, Du X, Chen D, Sha K, Chen L, Li S, Wu J, Fan Z, Lin L, Ye P, Tang S, Zhang B. Long term curative effects of sequential therapy with all-trans retinoic acid, arsenious oxide and chemotherapy on patients with acute promyelocytic leukemia. *Hematology* 2012; 17: 311-316 [PMID: 23168069 DOI: 10.1179/102453312X13451850327262]
- 25 Zhang C, Kong X, Ning G, Liang Z, Qu T, Chen F, Cao D, Wang T, Sharma HS, Feng S. All-trans retinoic acid prevents epidural fibrosis through NF- κ B signaling pathway in post-laminectomy rats. *Neuropharmacology* 2014; 79: 275-281 [PMID: 24316159 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.11.010]
- 26 吴佼. TGF- β -HAb18G/CD147环路促进肝癌发生发展的作用及其分子机制研究. 西安: 第四军医大学, 2013: 1-14
- 27 Djeraba Z, Boumedine K, Arrouil-Lammali A, Otmani F, Belguendouz H, Touil-Boukoffa C. Ex vivo immunomodulatory effect of all-trans-retinoic acid during Behçet's disease: a study in Algerian patients. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2014; 36: 78-86 [PMID: 24369064 DOI: 10.3109/08923973.2013.873048]
- 28 Cao W, Chen W, Liang X, Zhou J, Wei C, Cui S, Liu J. All-trans-retinoic acid ameliorates the inflammation by inducing transforming growth factor beta 1 and interleukin 10 in mouse epididymitis. *Am J Reprod Immunol* 2014; 71: 312-321 [PMID: 24410928 DOI: 10.1111/aji.12197]
- 29 Zhan XX, Liu Y, Yang JF, Wang GY, Mu L, Zhang TS, Xie XL, Wang JH, Liu YM, Kong QF, Li HL, Sun B. All-trans-retinoic acid ameliorates experimental allergic encephalomyelitis by affecting dendritic cell and monocyte development. *Immunology* 2013; 138: 333-345 [PMID: 23181351 DOI: 10.1111/imm.12040]
- 30 Ozdemir R, Yurttutan S, Sari FN, Oncel MY, Erdevi O, Unverdi HG, Uysal B, Dilmen U. All-trans-retinoic acid attenuates intestinal injury in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *Neonatology* 2013; 104: 22-27 [PMID: 23615357 DOI: 10.1159/000350510]
- 31 潘志红, 但自力, 龚发良, 郑宗军. 全反式维甲酸对酒精性肝损伤大鼠肝脏retinoids含量和CYP2E1表达的影响. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3261-3266
- 32 付好. 全反式维甲酸对慢性酒精性肝损伤大鼠CTGF和Col1a1表达的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 179-183
- 33 Rao J, Qian X, Wang P, Pu L, Zhai Y, Wang X, Zhang F, Lu L. All-trans retinoic acid preconditioning protects against liver ischemia/reperfusion injury by inhibiting the nuclear factor kappa B signaling pathway. *J Surg Res* 2013; 180:

- e99-e106 [PMID: 22560855 DOI: 10.1016/j.jss.2012.04.008]
- 34 Bhatt S, Qin J, Bennett C, Qian S, Fung JJ, Hamilton TA, Lu L. All-trans retinoic acid induces arginase-1 and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells with T cell inhibitory function. *J Immunol* 2014; 192: 5098-5108 [PMID: 24790153 DOI: 10.4049/jimmunol.1303073]
 - 35 Ouziel R, Trépo E, Cremer A, Moreno C, Degré D, Chaouni M, Vercruysse V, Quertinmont E, Devière J, Lemmers A, Gustot T. Correction of all-trans retinoic acid deficiency in alcoholic cirrhosis lessens the excessive inflammatory monocyte response: a translational study. *Liver Int* 2014; 34: 343-352 [PMID: 23834309 DOI: 10.1111/liv.12249]
 - 36 Kim SC, Kim CK, Axe D, Cook A, Lee M, Li T, Smallwood N, Chiang JY, Hardwick JP, Moore DD, Lee YK. All-trans-retinoic acid ameliorates hepatic steatosis in mice by a novel transcriptional cascade. *Hepatology* 2014; 59: 1750-1760 [PMID: 24038081 DOI: 10.1002/hep.26699]
 - 37 Shmarakov IO, Jiang H, Yang KJ, Goldberg IJ, Blaner WS. Hepatic retinoid stores are required for normal liver regeneration. *J Lipid Res* 2013; 54: 893-908 [PMID: 23349206 DOI: 10.1194/jlr.M029801]
 - 38 Hendriks HF, Bosma A, Brouwer A. Fat-storing cells: hyper- and hypovitaminosis A and the relationships with liver fibrosis. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 72-80 [PMID: 8383356 DOI: 10.1055/s-2007-1007339]
 - 39 江海燕. 全反式维甲酸对慢性胆总管结扎大鼠肝脏维生素A类物质氧化应激及肝损伤的影响. 武汉: 华中科技大学, 2007: 1-15
 - 40 Schleimer K, Stippel DL, Kasper HU, Tawadros S, Allwissner R, Gaudig C, Greiner T, Hölscher AH, Beckurts KT. Portal hyperperfusion causes disturbance of microcirculation and increased rate of hepatocellular apoptosis: investigations in heterotopic rat liver transplantation with portal vein arterialization. *Transplant Proc* 2006; 38: 725-729 [PMID: 16647456 DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.01.070]
 - 41 Maksan SM, Ryschich E, Ulger Z, Gebhard MM, Schmidt J. Disturbance of hepatic and intestinal microcirculation in experimental liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 846-849 [PMID: 15682478]
 - 42 饶娴宜, 高连相, 寸利玲, 张俊新, 黄润, 刘宝源, 杨西敏, 刘汉钧, 肖家诚, 刘爱武. 肝微循环障碍是病毒性肝炎发病原理的病理生理基础的实验及临床研究. 云南医药 1988; 9: 58-60
 - 43 张育明. 肝微循环障碍在暴发型肝炎中的作用. 临床医学 1985; 1: 13-14
 - 44 史连国, 金惠铭. 全反式维甲酸对上皮细胞增殖和凋亡的影响及其机制. 中国微循环 2004; 8: 423-425
 - 45 刘文宾. 全反式维甲酸治疗难治性特发性血小板减少性紫癜的疗效观察及其机理研究. 苏州: 苏州大学, 2009: 1-11
 - 46 Zhang Y, Guan DX, Shi J, Gao H, Li JJ, Zhao JS, Qiu L, Liu J, Li N, Guo WX, Xue J, Zhou FG, Wu MC, Wang HY, Xie D, Cheng SQ. All-trans retinoic acid potentiates the chemotherapeutic effect of cisplatin by inducing differentiation of tumor initiating cells in liver cancer. *J Hepatol* 2013; 59: 1255-1263 [PMID: 23867314 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.009]
 - 47 Simoni D, Tolomeo M. Retinoids, apoptosis and cancer. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 1823-1837 [PMID: 11562311]
 - 48 蒋卫, 李朝英, 王珊珊, 李慧, 刘忠民, 张超, 李刚. 全反式维甲酸下调肝癌细胞HepG2内AFP结合蛋白的表达. 中国生物化学与分子生物学报 2010; 26: 1009-1015
 - 49 陈宏辉, 彭蕾. 全反式维甲酸对肝癌细胞HepG2的分化、侵袭迁移的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3381-3389
 - 50 彭蕾. 全反式维甲酸对肝癌细胞HepG2的分化、侵袭迁移的影响. 衡阳: 南华大学, 2012: 1-12
 - 51 刘丹丹, 职丽娟, 乔丹, 王美娟, 马明霞, 吕昆伦, 张红绪. 全反式维甲酸联合苦参素干预SD大鼠肝癌变进程中 β -catenin的动态表达. 河南师范大学学报 2013; 41: 118-121

同行评价

文章条理清晰结构明了, 逐步分析了ATRA抑制肝损伤的作用机制。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

