

熊果酸抗肝纤维化作用及其机制的研究进展

周娟娟, 朱萱

背景资料

肝纤维化是所有慢性肝病进展为肝硬化所必经的病理阶段, 其发病机制已研究得比较清楚, 但尚未找出非常有效的抗肝纤维化药物。熊果酸是一种来源广泛的中药单体, 具有独特的抗肝纤维化作用, 有望成为低毒、有效的抗肝纤维化药物。

周娟娟, 朱萱, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

周娟娟, 主要从事肝纤维化与肝硬化方面的研究。

作者贡献分布: 本文综述由周娟娟完成; 朱萱审校。

通讯作者: 朱萱, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科。jyyfyzx@163.com
电话: 0791-88692505

收稿日期: 2015-05-18 修回日期: 2015-06-14

接受日期: 2015-06-24 在线出版日期: 2015-07-28

Antifibrotic effect of ursolic acid in the liver and related mechanisms

Juan-Juan Zhou, Xuan Zhu

Juan-Juan Zhou, Xuan Zhu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xuan Zhu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. jyyfyzx@163.com
Received: 2015-05-18 Revised: 2015-06-14

Accepted: 2015-06-24 Published online: 2015-07-28

Abstract

Numerous studies have found that NADPH oxidase (NOX) plays a key role in the development of hepatic fibrosis. The activation of NOX in hepatic stellate cells (HSCs) is followed by production of reactive oxygen species and activation of PI3K/Akt and P38MAPK signaling pathways, which in turn causes the excessive expression of type I collagen and its deposition in the liver. Ursolic acid (UA) is a Chinese herbal monomer that widely exists in multiple medicinal plants. Studies have found that UA markedly ameliorates liver fibrosis in experimental animals, and reduces hepatocyte necrosis. In this paper,

we review the recent advances in understanding the antifibrotic effect of UA in the liver and the related mechanisms.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ursolic acid; NADPH oxidase; Signaling pathway; Anti-hepatic fibrosis

Zhou JJ, Zhu X. Antifibrotic effect of ursolic acid in the liver and related mechanisms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(21): 3390-3395 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3390.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i21.3390>

摘要

大量研究发现, NADPH氧化酶(NADPH oxidase, NOX)在肝纤维化发病中起关键作用。肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)内的NOX活化后产生大量活性氧簇(reactive oxygen species, ROS), 激活下游的PI3K/Akt、P38MAPK等信号通路, 引起I型胶原过度表达并在肝内沉积。熊果酸(ursolic acid, UA)是一种广泛存在于多种药用植物中的中药单体, 研究发现其能明显减轻实验动物肝纤维化程度, 并减少肝细胞坏死。本文就UA抗肝纤维化作用及其相关机制的研究进展作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 熊果酸; NADPH氧化酶; 信号通路; 抗肝纤维化

核心提示: 本文综述了近年来所发现的熊果酸抗肝纤维化的可能机制, 总结出熊果酸抗

同行评议者

张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

肝纤维化可能是通过抑制肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)内NADPH氧化酶(NADPH oxidase)的激活及下游PI3K/Akt、P38MAPK等信号通路的活化,从而抑制HSC增殖,促进HSC凋亡,减少以I型胶原为主的细胞外基质(extracellular matrix)的生成并加速其降解。

周娟娟, 朱萱. 熊果酸抗肝纤维化作用及其机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(21): 3390-3395 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3390.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i21.3390>

0 引言

肝纤维化是一种在全球范围内发病率都较高的疾病。它是慢性肝损伤时发生的一种损伤修复反应,主要以合成过量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)并在肝内沉积为特征^[1]。持续的肝纤维化将导致肝硬化,造成肝实质和血管的结构发生异常改变^[2],导致门静脉高压和肝功能受损。近年来,国内外学者不断深入研究肝纤维化发病机制,如今肝纤维化的发病机制及其可逆性已得到广泛认同^[3]。但目前尚缺乏安全有效的抗肝纤维化药物。因此,找到能够阻止甚至逆转肝纤维化的药物具有重要的研究意义。熊果酸(ursolic acid, UA)是一种广泛存在于多种药用植物中的中药单体,近年来其抗肝纤维化作用引起关注。

1 NADPH氧化酶在肝纤维化发病中起关键作用

近年来研究^[4]显示, NADPH氧化酶(NADPH oxidase, NOX)介导了瘦素(leptin)、血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)、转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)等多种促纤维化因子在肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)内的信号转导,有望成为治疗肝纤维化的新靶点。NOX由6个亚基组成,包括位于胞膜上的gp91phox和p22phox以及位于胞质中的p47phox、p40phox、p67phox和小G蛋白Rac^[5]。当受到促纤维化刺激时,细胞质的亚基形成复合物,由p47phox运输到细胞膜,并与胞膜上的亚基结合,引起NOX的活化^[6]。因此, p47phox膜移位可被视为NOX活化的标志,可以通过检测细胞膜上p47Phox的含量间接反映NOX的活性^[7]。起初只在吞噬细胞中发现了经典NOX2(即gp91phox)^[8],之后

又在非吞噬细胞中发现了NOX2的6种同源蛋白: NOX1、NOX3、NOX4、NOX5及两个双重氧化酶DUOX1和DUOX2, 他们一起被称为NOX家族^[9]。现已公认NOX和DUOX酶是专职产生活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的一组特异性酶^[10]。ROS是一系列氧自由基的统称,包括超氧化物、过氧化氢、羟自由基及各种脂质过氧化反应的产物。研究^[11]表明NOX是纤维化肝脏中ROS的主要来源,各种生长因子、细胞因子、趋化因子及其他刺激均可活化NOX产生大量的ROS^[10]。NOX来源的ROS介导了多种细胞内信号通路,如丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)通路^[12,13]、Janus激酶-信号传导子及转录激活子(JAK-STAT)通路^[14]、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路^[15]等,参与调控细胞增殖、分化、迁移、凋亡及衰老等生理活动,也与疾病的发生密切相关^[9,16,17]。超出生理水平的ROS可诱导HSC向肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB)转化^[18],导致肝纤维化。Paik等^[19]通过研究发现NOX1和NOX2在内源性肝脏细胞(含HSC)中均可发挥重要的促肝纤维化作用。Jiang等^[20]通过体内实验发现纤维化肝脏中HSC内NOX2表达明显上调,证明NOX2在体内HSC激活和肝纤维化中发挥了重要作用。Sancho等^[21]发现不论体内还是体外的肝纤维化都伴随NOX4表达增加, NOX4介导HSC激活并转化为MFB,且帮助维持MFB细胞表型。总结近年来的研究结果,可见NOX在HSC活化中扮演了重要角色,对肝纤维化发病起关键作用。

2 PI3K/Akt、P38MAPK等信号通路参与HSC激活和I型胶原表达

目前认为肝纤维化是以I型胶原为主的ECM合成与降解失衡,导致其在肝脏内过度沉积^[22]。HSC的激活与转化是肝纤维化的中心事件,因为慢性肝损伤时HSC是ECM的主要来源^[23]。已有研究^[24]表明,瘦素、Ang II、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和TGF- β 等多种促纤维化因子可调控PI3K/Akt、MAPKs、Hedgehog(Hh)、NF- κ B等信号通路的活化,引起HSC激活、增殖及纤维化形成。Reif等^[25]发现, PI3K-Akt信号通路在HSC的增殖和I型胶原的表达中起重要作用,接受促纤

■ 研究前沿

NADPH氧化酶(NADPH oxidase, NOX)在肝纤维化发病中起关键作用,通过抑制其活性可间接减少I型胶原生成,明显减轻肝纤维化程度。但目前国内外认为需研发出安全有效的NOX特异性抑制剂。

■ 相关报道

Wind等研究发现VAS3947是一种比较具有特异性的NOX抑制剂,可在低浓度下持续抑制NOX的活性。Jiang等研究发现GKT137831可在体内抑制NOX4/NOX1活性,是肝纤维化和肝细胞凋亡的强效抑制因子。

维化刺激后,原本处于静息态的HSC经过复杂的活化过程,进而大量增殖并合成过量I型胶原纤维。吴文娟等^[26]发现P38MAPK活化可以诱导HSC的激活和增殖,从而促进纤维化的形成。Varela-Rey等^[27]发现在大鼠HSC中,予以P38MAPK抑制剂SB203580可抑制TGF- β 诱导的I型胶原mRNA的产生,说明P38MAPK参与介导HSC中I型胶原的表达。此外,Jiang等^[20]证明,HSC对肝细胞凋亡小体的吞噬可直接活化HSC内Hh信号通路,促使HSC向MFB转化,引起肝纤维化。

3 UA及其抗肝纤维化作用

UA又名乌索酸、乌苏酸,是一种存在于多种药用植物(如女贞子、连翘、车前草、夏枯草、白花蛇舌草、陆英、山楂等)的天然五环三萜羧酸类化合物,在体内有抗菌、抗炎、抗病毒、抗癌、镇静、免疫调节、肝损伤保护等多种药理作用^[28]。近年来UA在抗肝纤维化方面的作用引起关注。Steinkamp-Fenske等^[29]曾经报道UA能下调人内皮细胞NOX4的表达并抑制ROS的产生。申月明等^[30]体外实验首先发现UA具有独特的抗纤维化作用,他选择性地诱导活化型HSC-T6细胞凋亡,抑制其增殖,而对肝细胞L02有双向调节作用,其诱导HSC-T6细胞凋亡可能与降低Bcl2/Bax比值、激活Caspase3蛋白有关。日本学者Wang等^[31]也发现UA可诱导培养活化的HSC凋亡却不会诱导肝细胞和静息态的HSC凋亡,可改善乙硫酰胺(thioacetamide, TAA)和胆管结扎(bile duct ligation, BDL)处理后所致的肝纤维化。Martindale等^[32]研究表明,含UA有效成分的仙草通过抑制HSC的激活可以阻止四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化形成。Yang等^[33]研究发现UA能够抑制脂多糖诱导的肝细胞内ROS产生及NF- κ B活化,减少肝细胞坏死,这可能与抑制了肝细胞内氧化应激有关。因此,UA可能是一个很有前景的抗肝纤维化药物,探讨其抗肝纤维化机制可为其将来应用于临床提供扎实的理论基础。

4 UA抗肝纤维化作用机制的研究

4.1 UA改善瘦素诱导的肝纤维化机制研究 瘦素是促进肝纤维化发生的重要脂肪因子,其促肝纤维化的机制主要通过结合ObRb激活

JAK2-STAT3信号通路引起HSC增殖并抑制其凋亡,下调基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase 1, MMP-1)的表达,上调基质金属蛋白酶抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)、I型胶原表达^[34,35]。瘦素也通过激活NOX产生ROS,活化PI3K/Akt、细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)信号通路,调节趋化因子的表达和吞噬凋亡小体,引起肝纤维化^[36,37]。施凤等^[38]发现UA能够抑制瘦素诱导的大鼠HSC-T6细胞NOX亚基gp91phox、p22phox、p67phox、Rac1的表达,抑制NOX的活化、ROS的产生及PI3K/Akt、P38MAPK信号通路的活化,并上调MMP-1下调TIMP-1蛋白表达。张新华等^[39]发现UA可通过抑制瘦素诱导的NOX激活及下游的ERK1/2信号通路活化,从而抑制HSC-T6的增殖以及I型胶原的表达。李博等^[40]发现UA能抑制瘦素刺激的HSC-T6细胞内ROS的产生,并能诱导HSC-T6细胞凋亡,其机制可能与抑制ROS对NF- κ B的活化、下调连锁凋亡抑制蛋白(X linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)基因表达有关。由此推测,UA改善瘦素诱导的肝纤维化的机制可能是通过抑制NOX活化,减少ROS产生,进而抑制HSC的激活、增殖并促进其凋亡,抑制HSC内NOX下游的信号通路活化,并上调MMP-1、下调TIMP-1的表达,从而减少I型胶原的生成并增加其降解。

4.2 UA改善Ang II诱导的肝纤维化机制研究 Ang II在肝纤维化的发生、发展中发挥着重要作用^[41]。Ang II通过作用于特异性受体实现其生物学作用。Bataller等^[42]研究发现Ang II与其受体结合后可激活HSC上的NOX产生大量的ROS,以氧化还原方式磷酸化Akt和P38MAPK蛋白并增加活化蛋白-1(activating protein-1, AP-1)的DNA结合活力,促进I型前胶原 α 1的表达和TGF- β 1与其他炎性细胞因子的分泌。Garrido等^[43]的研究也显示Ang II可引起HSC-T6细胞上NOX活化。这些研究提示Ang II可能是通过上调NOX的活性,激活下游的PI3K/Akt、P38MAPK信号通路,进而上调I型胶原表达,促进肝纤维化发生。陈涛等^[44]体外实验证明UA可通过抑制NOX亚基p47phox蛋白膜移位及其下游PI3K/Akt、P38MAPK信号通路的活化,从而抑制了Ang

II 诱导的HSC-T6细胞增殖和 I 型胶原mRNA 表达. 可见, UA改善Ang II 诱导的肝纤维化的机制可能与UA抑制HSC细胞上NOX激活及其下游PI3K/Akt、P38MAPK等信号通路的活化有关.

4.3 UA改善TGF- β 1诱导的肝纤维化机制研究 TGF- β 1是目前发现的最重要的致纤维化细胞因子, 他通过自分泌和旁分泌的方式促进HSC的活化^[45], 诱导肝纤维化形成. TGF- β 1通过激活NOX并产生ROS可促使静息态的HSC转化为MFB^[46], 同时MFB自分泌TGF- β 1等细胞因子, 这些细胞因子又作用于HSC, 形成恶性循环, 导致ECM不断产生并在肝组织沉积^[47]. 此外, TGF- β 1还能抑制MMP-1的表达并促进TIMP-1的表达^[48,49], 加重ECM在肝内沉积. 因此, 降低肝组织TGF- β 1的表达或抑制TGF- β 1与其受体的结合可减轻肝纤维化程度. 研究^[50]发现UA能降低肝纤维化大鼠肝组织中TGF- β 1的mRNA及蛋白表达, 从而间接抑制HSC的激活, 并阻断TGF- β 1与HSC之间的恶性循环. Murakami等^[51]研究发现UA能够呈剂量依赖性地抑制TGF- β 1与其受体的结合, 减少TGF- β 1诱导的人类成纤维细胞中胶原蛋白合成. 因此, UA改善TGF- β 1诱导的肝纤维化的机制可能是UA通过抑制TGF- β 1与其受体的结合或降低TGF- β 1表达, 从而抑制HSC的激活并阻断HSC与TGF- β 1之间的恶性循环. 并且, UA还能通过抑制HSC中NOX的激活并减少的ROS产生来改善TGF- β 1诱导的肝纤维化.

5 结论

肝纤维化是一种发病率较高的慢性疾病, 多种刺激因素都可造成持续的肝损伤而引发肝纤维化. 若无有效的治疗措施, 早期可逆的肝纤维化将发展为难以逆转的肝硬化. 因此, 寻找安全、有效地阻止或逆转肝纤维化的药物成为一项重大课题. 中药单体UA能明显改善瘦素、Ang II 和TGF- β 1等诱导的肝纤维化, 其抗肝纤维化机制可能是通过抑制HSC内NOX的激活及下游PI3K/Akt、P38MAPK等信号通路的活化, 从而抑制HSC增殖, 促进HSC凋亡, 减少以 I 型胶原为主的ECM的生成并加速其降解. 为进一步明确, 还需进行大量的研究.

6 参考文献

- 1 Urtasun R, Nieto N. [Hepatic stellate cells and oxidative stress]. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 223-230 [PMID: 17590105]
- 2 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]
- 3 Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 425-436 [PMID: 20585339 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.97]
- 4 Mann DA, Marra F. Fibrogenic signalling in hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2010; 52: 949-950 [PMID: 20395006 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.02.005]
- 5 Wang Z, Tang L, Zhu Q, Yi F, Zhang F, Li PL, Li N. Hypoxia-inducible factor-1 α contributes to the profibrotic action of angiotensin II in renal medullary interstitial cells. *Kidney Int* 2011; 79: 300-310 [PMID: 20881940 DOI: 10.1038/ki.2010.326]
- 6 El-Benna J, Dang PM, Gougerot-Pocidalo MA, Marie JC, Braut-Boucher F. p47phox, the phagocyte NADPH oxidase/NOX2 organizer: structure, phosphorylation and implication in diseases. *Exp Mol Med* 2009; 41: 217-225 [PMID: 19372727 DOI: 10.3858/emmm.2009.41.4.058]
- 7 Tsai MK, Lin YL, Huang YT. Effects of salvianolic acids on oxidative stress and hepatic fibrosis in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 242: 155-164 [PMID: 19822164 DOI: 10.1016/j.taap.2009.10.002]
- 8 Babior BM, Lambeth JD, Nauseef W. The neutrophil NADPH oxidase. *Arch Biochem Biophys* 2002; 397: 342-344 [PMID: 11795892 DOI: 10.1006/abbi.2001.2642]
- 9 Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2007; 87: 245-313 [PMID: 17237347 DOI: 10.1152/physrev.00044.2005]
- 10 Lambeth JD, Kawahara T, Diebold B. Regulation of Nox and Duox enzymatic activity and expression. *Free Radic Biol Med* 2007; 43: 319-331 [PMID: 17602947 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.028]
- 11 De Minicis S, Seki E, Paik YH, Osterreicher CH, Kodama Y, Kluwe J, Torozzi L, Miyai K, Benedetti A, Schwabe RF, Brenner DA. Role and cellular source of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in hepatic fibrosis. *Hepatology* 2010; 52: 1420-1430 [PMID: 20690191 DOI: 10.1002/hep.23804]
- 12 Griending KK, Sorescu D, Lassègue B, Ushio-Fukai M. Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2175-2183 [PMID: 11031201]
- 13 Gu Y, Xu YC, Wu RF, Souza RF, Nwariaku FE, Terada LS. TNF α activates c-Jun amino terminal kinase through p47(phox). *Exp Cell Res* 2002; 272: 62-74 [PMID: 11740866 DOI: 10.1006/excr.2001.5404]
- 14 Madamanchi NR, Li S, Patterson C, Runge

■ 创新盘点

本文不仅综述了熊果酸的抗肝纤维化作用, 还分别以瘦素、血管紧张素 II、转化生长因子 β 1为促纤维化因子, 介绍了熊果酸抗肝纤维化的可能机制, 内容阐述得较为全面.

■应用要点

本文综述了熊果酸抗纤维化的可能机制, 为熊果酸应用于抗肝纤维化治疗提供理论基础, 对临床医生用药有参考价值。

- MS. Reactive oxygen species regulate heat-shock protein 70 via the JAK/STAT pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 321-326 [PMID: 11231909]
- 15 Browatzki M, Larsen D, Pfeiffer CA, Gehrke SG, Schmidt J, Kranzhofer A, Katus HA, Kranzhofer R. Angiotensin II stimulates matrix metalloproteinase secretion in human vascular smooth muscle cells via nuclear factor-kappaB and activator protein 1 in a redox-sensitive manner. *J Vasc Res* 2005; 42: 415-423 [PMID: 16103692 DOI: 10.1159/000087451]
- 16 Clempus RE, Griendling KK. Reactive oxygen species signaling in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 2006; 71: 216-225 [PMID: 16616906 DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.02.033]
- 17 Lambeth JD. Nox enzymes, ROS, and chronic disease: an example of antagonistic pleiotropy. *Free Radic Biol Med* 2007; 43: 332-347 [PMID: 17602948 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.027]
- 18 Fink SA, Jacobson IM. Managing patients with hepatitis B-related or hepatitis C-related decompensated cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 285-295 [PMID: 21695841]
- 19 Paik YH, Iwaisako K, Seki E, Inokuchi S, Schnabl B, Osterreicher CH, Kisseleva T, Brenner DA. The nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NOX) homologues NOX1 and NOX2/gp91(phox) mediate hepatic fibrosis in mice. *Hepatology* 2011; 53: 1730-1741 [PMID: 21384410 DOI: 10.1002/hep.24281]
- 20 Jiang JX, Venugopal S, Serizawa N, Chen X, Scott F, Li Y, Adamson R, Devaraj S, Shah V, Gershwin ME, Friedman SL, Török NJ. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2 plays a key role in stellate cell activation and liver fibrogenesis in vivo. *Gastroenterology* 2010; 139: 1375-1384 [PMID: 20685364 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.05.074]
- 21 Sancho P, Mainez J, Crosas-Molist E, Roncero C, Fernández-Rodríguez CM, Pinedo F, Huber H, Eferl R, Mikulits W, Fabregat I. NADPH oxidase NOX4 mediates stellate cell activation and hepatocyte cell death during liver fibrosis development. *PLoS One* 2012; 7: e45285 [PMID: 23049784 DOI: 10.1371/journal.pone.0045285]
- 22 Jiao J, Friedman SL, Aloman C. Hepatic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 223-229 [PMID: 19396960]
- 23 Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 425-456 [PMID: 21073339 DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130246]
- 24 Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199-210 [PMID: 18161745 DOI: 10.1002/path.2277]
- 25 Reif S, Lang A, Lindquist JN, Yata Y, Gabele E, Scanga A, Brenner DA, Rippe RA. The role of focal adhesion kinase-phosphatidylinositol 3-kinase-akt signaling in hepatic stellate cell proliferation and type I collagen expression. *J Biol Chem* 2003; 278: 8083-8090 [PMID: 12502711 DOI: 10.1074/jbc.M212927200]
- 26 吴文娟, 杨妙芳, 许小兵, 张晓华, 季洪赞, 袁柏思, 朱人敏. p38MAPK在大鼠实验性肝纤维化发生中的表达及其意义. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3822-3827
- 27 Varela-Rey M, Montiel-Duarte C, Osés-Prieto JA, López-Zabalza MJ, Jaffrèzou JP, Rojkind M, Iraburu MJ. p38 MAPK mediates the regulation of alpha1(I) procollagen mRNA levels by TNF-alpha and TGF-beta in a cell line of rat hepatic stellate cells(1). *FEBS Lett* 2002; 528: 133-138 [PMID: 12297293]
- 28 Kiran MS, Viji RI, Sameer Kumar VB, Sudhakaran PR. Modulation of angiogenic factors by ursolic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 371: 556-560 [PMID: 18448068 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.04.108]
- 29 Steinkamp-Fenske K, Bollinger L, Völler N, Xu H, Yao Y, Bauer R, Förstermann U, Li H. Ursolic acid from the Chinese herb danshen (*Salvia miltiorrhiza* L.) upregulates eNOS and downregulates Nox4 expression in human endothelial cells. *Atherosclerosis* 2007; 195: e104-e111 [PMID: 17481637 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.03.028]
- 30 申月明, 朱萱, 张昆和, 谢勇, 陈江, 戴颖, 欧阳灿辉, 李弼民. 熊果酸对肝星状细胞增殖与凋亡的影响. *中华肝脏病杂志* 2008; 16: 298-301
- 31 Wang X, Ikejima K, Kon K, Arai K, Aoyama T, Okumura K, Abe W, Sato N, Watanabe S. Ursolic acid ameliorates hepatic fibrosis in the rat by specific induction of apoptosis in hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2011; 55: 379-387 [PMID: 21168456 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.040]
- 32 Martindale JL, Holbrook NJ. Cellular response to oxidative stress: signaling for suicide and survival. *J Cell Physiol* 2002; 192: 1-15 [PMID: 12115731 DOI: 10.1002/jcp.10119]
- 33 Yang Y, Zhao Z, Liu Y, Kang X, Zhang H, Meng M. Suppression of oxidative stress and improvement of liver functions in mice by ursolic acid via LKB1-AMP-activated protein kinase signaling. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 609-618 [PMID: 25168399 DOI: 10.1111/jgh.12723]
- 34 Cao Q, Mak KM, Ren C, Lieber CS. Leptin stimulates tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human hepatic stellate cells: respective roles of the JAK/STAT and JAK-mediated H2O2-dependant MAPK pathways. *J Biol Chem* 2004; 279: 4292-4304 [PMID: 14625304 DOI: 10.1074/jbc.M308351200]
- 35 Cao Q, Mak KM, Lieber CS. Leptin represses matrix metalloproteinase-1 gene expression in LX2 human hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2007; 46: 124-133 [PMID: 17030072 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.07.027]
- 36 De Minicis S, Seki E, Osterreicher C, Schnabl B, Schwabe RF, Brenner DA. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase mediates fibrotic and inflammatory effects of leptin on hepatic stellate cells. *Hepatology* 2008; 48: 2016-2026 [PMID: 19025999 DOI: 10.1002/hep.22560]
- 37 Zhan SS, Jiang JX, Wu J, Halsted C, Friedman SL, Zern MA, Torok NJ. Phagocytosis of apoptotic bodies by hepatic stellate cells induces NADPH oxidase and is associated with liver fibrosis in vivo. *Hepatology* 2006; 43: 435-443 [PMID: 16496318 DOI: 10.1002/hep.22560]

- 10.1002/hep.21093]
- 38 施凤, 何文华, 朱萱, 李弼民, 张焜和, 黄雯. 熊果酸(UA)对大鼠活化型肝星状细胞(HSC)的NADPH氧化酶(NOX)亚基及PI3K/Akt、P38MAPK信号通路活化的影响. 复旦学报(医学版) 2014; 41: 328-334
 - 39 张新华, 何文华, 朱萱, 李弼民, 张焜和, 陈璐, 施凤. 熊果酸对活化型肝星状细胞NADPH氧化酶亚基p47~(Phox)表达及ERK1/2信号通路活化的影响. 第二军医大学学报 2012; 33: 590-594
 - 40 李博, 李弼民, 何文华, 刘志坚, 张焜和, 陈江, 刘戈云, 张新华, 朱萱. 熊果酸对肝星状细胞内活性氧产生的影响及与细胞凋亡的关系. 广东医学 2011; 32: 1391-1394
 - 41 Vinson GP, Barker S, Puddefoot JR. The renin-angiotensin system in the breast and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: R1-R19 [PMID: 22180497 DOI: 10.1530/ERC-11-0335]
 - 42 Bataller R, Schwabe RF, Choi YH, Yang L, Paik YH, Lindquist J, Qian T, Schoonhoven R, Hagedorn CH, Lemasters JJ, Brenner DA. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. *J Clin Invest* 2003; 112: 1383-1394 [PMID: 14597764 DOI: 10.1172/JCI18212]
 - 43 Garrido AM, Griendling KK. NADPH oxidases and angiotensin II receptor signaling. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302: 148-158 [PMID: 19059306 DOI: 10.1016/j.mce.2008.11.003]
 - 44 陈涛, 何文华, 朱萱, 黄雯, 余珊珊, 陈标, 黄德强. 熊果酸对血管紧张素 II 诱导肝星状细胞内NADPH氧化酶的活化及下游信号通路的影响. 上海交通大学学报(医学版) 2015; 35: 17-22
 - 45 Wendt MK, Allington TM, Schiemann WP. Mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition by TGF-beta. *Future Oncol* 2009; 5: 1145-1168 [PMID: 19852727 DOI: 10.2217/fon.09.90]
 - 46 Proell V, Carmona-Cuenca I, Murillo MM, Huber H, Fabregat I, Mikulits W. TGF-beta dependent regulation of oxygen radicals during transdifferentiation of activated hepatic stellate cells to myofibroblastoid cells. *Comp Hepatol* 2007; 6: 1 [PMID: 17311678 DOI: 10.1186/1476-5926-6-1]
 - 47 Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218 [PMID: 15690074 DOI: 10.1172/JCI24282]
 - 48 Ogawa K, Chen F, Kuang C, Chen Y. Suppression of matrix metalloproteinase-9 transcription by transforming growth factor-beta is mediated by a nuclear factor-kappaB site. *Biochem J* 2004; 381: 413-422 [PMID: 15086314 DOI: 10.1042/BJ20040058]
 - 49 Yang C, Zeisberg M, Mosterman B, Sudhakar A, Yerramalla U, Holthaus K, Xu L, Eng F, Afdhal N, Kalluri R. Liver fibrosis: insights into migration of hepatic stellate cells in response to extracellular matrix and growth factors. *Gastroenterology* 2003; 124: 147-159 [PMID: 12512039 DOI: 10.1053/gast.2003.50012]
 - 50 欧阳灿晖, 朱萱, 张焜和, 戴颖, 陈江, 何文华, 李博, 李弼民. 熊果酸对肝纤维化大鼠肝组织TGF- β 1和 α -SMA表达的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2237-2243
 - 51 Murakami S, Takashima H, Sato-Watanabe M, Chonan S, Yamamoto K, Saitoh M, Saito S, Yoshimura H, Sugawara K, Yang J, Gao N, Zhang X. Ursolic acid, an antagonist for transforming growth factor (TGF)-beta1. *FEBS Lett* 2004; 566: 55-59 [PMID: 15147868 DOI: 10.1016/j.febslet.2004.04.036]

同行评价

肝纤维化的发病机制及治疗研究是预防肝硬化发生的关键,但目前国内外都没有找到抗肝纤维化的突破性药物.此文将肝纤维化的发生机制,特别是熊果酸抗肝纤维化作用机制的研究进展进行了较为清晰的阐述,有临床借鉴意义.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

