

砷暴露肝纤维化的发生机制

吴君

吴君, 贵阳医学院附属白云医院肝炎实验室 贵州省贵阳市 550058

吴君, 主任医师, 主要从事肝病防治的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30471592

作者贡献分布: 本文由吴君独立完成。

通讯作者: 吴君, 主任医师, 550058, 贵州省贵阳市刚玉街108号, 贵阳医学院附属白云医院肝炎实验室. wuwuj@21cn.com
电话: 0851-6774146

收稿日期: 2015-04-17 修回日期: 2015-04-30

接受日期: 2015-05-07 在线出版日期: 2015-08-08

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Arsenic; Hepatic fibrosis; Mechanism

Wu J. Mechanisms of arsenic induced liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(22): 3505-3509
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3505.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i22.3505>

背景资料

近年来砷对肝脏的危害性及其致病机制的研究逐渐得到国内外学者的关注, 随着砷暴露动物模型的成功建立, 对砷致肝纤维化发生相关分子生物学方面的深入研究尚有很多工作要做。

Mechanisms of arsenic induced liver fibrosis

Jun Wu

Jun Wu, Laboratory of Liver Diseases, Affiliated Baiyun Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550058, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30471592

Correspondence to: Jun Wu, Chief Physician, Laboratory of Liver Diseases, Baiyun Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, 108 Gangyu Road, Guiyang 550058, Guizhou Province, China. wuwuj@21cn.com
Received: 2015-04-17 Revised: 2015-04-30
Accepted: 2015-05-07 Published online: 2015-08-08

Abstract

Arsenic exposure may cause liver injury, fibrosis and cirrhosis, and the main pathological changes include swelling, degeneration and necrosis of hepatocytes, inflammatory cell infiltration in portal area and different degrees of fibrosis. The mechanisms by which arsenic causes liver fibrosis are complicated. Many kinds of cytokines which are closely related to oxidative stress injury, inflammation and liver fibrosis participate in the development and progression of arsenic induced liver fibrosis.

摘要

砷暴露可以引起肝损伤、肝纤维化和肝硬化, 主要病理改变为肝细胞肿胀、变性、坏死及汇管区炎性细胞浸润和不同程度的纤维化。砷致肝纤维化的机制是多方面的, 氧化应激损伤、炎症反应及肝纤维化形成相关的多种细胞因子参与了砷暴露肝纤维化的发生发展。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 砷; 肝纤维化; 机制

核心提示: 本文详实地描述了近年来砷暴露致肝纤维化发生机制的一些进展, 包括氧化应激、促炎因子、促肝纤维化因子的相互作用及肝星状细胞(hepatic stellate cell)激活。

吴君. 砷暴露肝纤维化的发生机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(22): 3505-3509 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3505.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i22.3505>

0 引言

众所周知, 砷是一种环境毒物和已知的人类致

同行评议者

高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院

■ 研发前沿

砷致肝纤维化发生的机制涉及到多种细胞因子的参与, 阐明砷本身毒性及活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)诱导产生的多种促炎因子、促纤维化因子在肝纤维化发生中的相互作用, 可能为肝纤维化靶点治疗提供方向。

癌物, 慢性砷中毒的主要表现为皮肤改变和某些周围神经系统症状, 以及对多器官系统的影响。90年代后期, 由于国内外大量研究证实^[1-4]长期砷暴露可以导致肝损伤、肝纤维化、肝硬化, 甚至肝癌, 砷暴露所致肝脏病变的研究越来越受到重视, 尤其近7-8年来对砷暴露致肝纤维化的机制研究取得了许多新的进展^[5,6]。本文评述了砷致肝纤维化的临床、病理改变、动物模型及发生机制的研究进展, 尤其阐明砷本身毒性及活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)诱导产生的多种促炎因子、促纤维化因子在肝纤维化发生中的相互作用。

1 砷暴露致肝脏损害的临床及病理改变

高砷水和高砷燃煤型砷中毒病区人群流行病学调查均发现^[1-4]慢性砷中毒患者普遍存在慢性肝脏损害, 后期可发展肝纤维化、肝硬化、肝癌。对燃煤型砷中毒病区慢性砷中毒死因调查显示^[7,8], 肝硬化腹水患者死亡较为显著, 占整个死亡人数的28.57%, 癌症年死亡构成中肝癌占第2位, 表明高砷对肝脏有明显的损害。

砷暴露致肝脏损害患者的临床表现有乏力、纳差、慢性消化不良、腹痛、肝肿大并或伴有门脉高压等, 血清转氨酶升高或不升高。肝脏活检组织病理^[9,10]早期主要表现为肝细胞及细胞器的肿胀、变性(空泡化变性, 脂肪变性, 嗜酸性变性), 肝细胞点状或灶状坏死, 汇管区炎性细胞浸润; 中、晚期则以不同程度的肝细胞坏死及纤维增生为著。

多项动物实验研究^[11-13]表明长期砷暴露可以引起动物肝脏损害, 肝脏病理学改变与人类相似, 光镜下观察肝组织出现不同程度的肝细胞损伤, 如肝细胞空泡化变性、脂肪变性、嗜酸性变性、坏死及汇管区炎性细胞浸润和纤维化; 电镜观察发现, 染砷组肝细胞内有脂滴, 线粒体肿胀, 膜破坏, 粗面内质网肿胀、脱颗粒。

2 砷暴露肝纤维化动物模型建立

尽管国内外学者在10多年前就开始了砷致肝脏损害人群及动物实验研究, 但由于人体实验涉及伦理, 且缺乏成熟的砷暴露肝纤维化动物模型, 针对长期砷暴露引起肝纤维化的发生机制的研究报道甚少。较早Santra等^[14]用含砷浓度3.2 mg/L的水给鼠饮用, 6 mo后发现肝细胞膜的损伤, 15 mo可见少许纤维化。也有学者^[15]用较高浓度单纯砷水或加复合高脂低蛋白饮

食灌胃染毒大鼠, 12 wk可见肝纤维化形成, 但对鼠的创伤及毒性较大, 鼠耐受差, 也不符合人群自由饮用高砷水致肝脏损害的暴露方式。

2009年作者所在团队采用自由饮用高砷水暴露, 成功建立了砷暴露肝纤维化动物(大鼠、小鼠)模型^[16,17]。小鼠饮用高砷水(300 mg/L)暴露3 mo, 肝细胞水样变、点状或灶性坏死及炎性细胞浸润。随着暴露时间的延长, 肝组织病理损伤逐渐加重, 6 mo显示少量的纤维化, 10 mo时表现肝细胞广泛变性, 不同程度的点状、灶状、碎片状坏死及炎性细胞浸润, 并有不同程度的肝细胞再生及纤维增生; Masson染色显示汇管区及中央静脉区纤维条索状增生。大鼠饮用高砷水(100 mg/L)暴露1 mo后, 肝组织HE染色就显示有肝细胞广泛水样变、点状坏死和炎性细胞浸润; 造模3、4 mo时肝组织电镜、光镜HE染色和Masson染色均显示汇管区及中央静脉区纤维增生, 呈条索状增生。上述两个模型造模时间较短, 出现肝损害的时间早, 鼠耐受性好。

随后Ghatak等^[18]研究也显示砷暴露12 mo, 小鼠肝脏表现出了脂肪变性、纤维化等较为严重的病理。李媛媛等^[19]发现, 砷暴露6 mo大鼠肝纤维组织增生纤维隔形成比3 mo多, 呈剂量反应关系, 雌雄大鼠肝纤维组织增生无差异。

3 砷暴露肝纤维化的发生机制

肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)激活^[20]是肝纤维化的中心环节, 各种病因所致肝细胞受损后, 释放各种炎症因子及细胞因子, 启动多条信号转导通路促进HSC的激活、增殖及转化, 合成大量的细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 并抑制其降解, 从而引起ECM在肝脏内过度沉积, 最终导致肝纤维化。

研究显示, 有多种细胞因子参与了砷暴露肝纤维化的发生发展。

3.1 ECM合成与降解失调 肝纤维化的实质是以I型胶原(collagen I, COL-I)和III型胶原(collagen III, COL-III)为主的ECM合成和降解失衡, 导致ECM在肝脏中过多沉积^[20]。肝脏ECM的代谢主要由基质金属蛋白酶类(matrix metalloproteinases, MMPs)及基质金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)的调节^[21-25], MMPs促进ECM的降解, 而TIMPs通过抑制MMPs活性阻止ECM的

■ 相关报道

目前国外多集中在短期砷暴露时甲基化、氧化损伤、DNA损伤等对肝脏影响的研究, 砷致慢性肝损伤, 尤其是肝纤维化机制方面的研究报道较少。

降解, MMPs和TIMPs之间的动态平衡在肝纤维化的形成与逆转过程中发挥了极其重要的作用。

实验研究^[26-29]显示, 砷暴露可导致小鼠肝组织中COL- I mRNA、COL-III mRNA、TIMP-1 mRNA、TIMP-2 mRNA水平增高, 而MMP-2 mRNA、MMP-8 mRNA、MMP-9 mRNA水平下降, ECM在肝组织中过度沉积, 形成肝纤维化。

广义的ECM成分包括COL、非胶原糖蛋白(如纤维连接蛋白、层黏连蛋白等)和蛋白多糖(如透明质酸等), 相关血清生物标志物已用于临床评价肝纤维化的指标。砷中毒慢性肝损伤患者血清中层黏连蛋白、透明质酸、III型前胶原氨基端前肽, COL-IV的水平明显高于对照组, 差异有显著意义^[10,30]。

3.2 氧化应激损伤 目前研究^[31]认为, 砷及其代谢产物能够诱发ROS的产生, 同时抑制抗氧化酶的活力及耗竭抗氧化物质, 使机体的氧化/抗氧化系统平衡失调, 引发脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO), 损伤细胞的DNA和酶蛋白分子结构, 导致疾病的发生。砷引发的氧化应激, 可能造成机体多种细胞和分子通路的变化, 包括信号通路和转录因子活性的异常^[32]。

肝脏是砷在体内的主要代谢场所, 长期砷暴露产生ROS攻击肝细胞, 受损的肝细胞又可产生大量新的ROS, 通过促发LPO链式反应, 激活枯否(Kupffer)细胞、淋巴细胞等释放和表达多种细胞因子, 攻击HSC使其活化, 产生各种ECM在肝内沉积^[18,33]。

此外, 砷暴露导致的肝脏抗氧化系统发生变化, 是砷致肝脏损伤、肝纤维化形成的另一重要机制。机体会动员体内的抗氧化物质来清除自由基, 这一过程需要消耗肝内谷胱甘肽(glutathione, GSH), 同时ROS可使机体的多种抗氧化酶活性降低^[34]。大量研究^[6,10,14,27,35-39]显示, 砷暴露肝损伤、肝纤维化肝组织中GSH、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平明显降低, 谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)mRNA、谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione-S-transferases, GST-Pi)mRNA、金属硫蛋白-1(mouse metallothionein-1, MT-1)mRNA和MT-2 mRNA的表达降低, 肝组织中LPO及代谢产物丙二醛(maleic dialdehyde, MDA)水平增加, 提示氧化应激参与了砷致肝

损伤、肝纤维化的发生。

3.3 炎症反应 肝组织中有大量的Kupffer细胞, 被认为是炎症反应的效应细胞, 当肝细胞受到各种损伤因素刺激时, Kupffer细胞大量增殖并释放大量炎症因子和炎症介质, 如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1(interleukin 1, IL-1)、IL-6、IL-8、环氧化酶-2(cyclooxygenase 2, COX-2)、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、巨噬细胞炎症蛋白-2(macrophage inflammatory protein, MIP-2)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)等, 进一步可激活核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)促进或抑制多种促炎细胞因子和抗炎因子的表达及转录, 进而加重肝细胞损害^[40,41]。

砷本身的毒性及其诱导的ROS可刺激Kupffer细胞释放多种炎症因子和炎症介质, 导致肝脏损伤。多项研究显示^[27,29,42,43], 砷暴露肝纤维化鼠肝组织中促炎因子TNF- α 、IL-6、NF- κ B、COX-2、MIP-2、MCP-1表达均增高, 而对NF- κ B有负向调控作用的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)表达降低。长期砷暴露, 慢性炎症持续存在, TNF- α 等多种细胞因子激活并启动HSC向肌成纤维细胞转化, 肌成纤维细胞分泌的胶原、非胶原等多种ECM会在肝内过量沉积^[44], 导致大量纤维增生, 可能是砷致慢性肝炎、肝纤维化的基本机制之一。

3.4 肝纤维化形成相关细胞因子的作用 肝细胞炎症损伤过程中所产生的多种促炎因子和促纤维化因子, 可启动多种信号转导介导HSC活化、增殖和凋亡, 是肝纤维化形成的关键^[45]。促纤维化因子如转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)是目前发现的最强促HSC活化的细胞因子; 血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是已知的促进HSC增殖的细胞因子; 激活素A(activin A, ACTA)属于TGF- β 超家族成员, 可以促进HSC分泌I型胶原, 可以增强TGF- β 1的作用^[46,47]。研究^[27,48,49]证实, 砷暴露肝纤维化鼠肝组织中TGF- β 1 mRNA、ACTA mRNA、PDGF mRNA表达增高, 与肝组织中COL- I mRNA、COL-III mRNA的水平呈正相关。

与HSC活化相关的信号途径主要有

■创新盘点

本文总结分析了近几年砷致肝纤维化机制方面研究的进展, 为进一步深入研究及药物靶点治疗提供了线索。

■应用要点

砷诱导的氧化应激、炎症反应通过释放大量的炎症因子和炎症介质影响肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化及转化, 是肝纤维化形成的关键, 这为进一步对激活HSC相关通路的深入研究提供了思路。

■名词解释

砷暴露: 砷是一种环境毒物和已知的人类致癌物, 广泛分布于水、土壤、空气中, 人类可以通过饮水、呼吸等途径接触砷化物。在饮水型和燃煤型高砷地区, 长期砷暴露接触过量的砷可对人类的多器官、多系统造成损害。

TGF- β /Smad通路, TGF- β 可通过激活下游Smad信号转导, 将TGF- β 信号从胞浆向胞核转位聚集, 调控靶基因的转录活化^[50]。而微小RNA(microRNA, miRNA)能在转录后或翻译水平负调控靶基因的表达, 能通过包括TGF- β /Smad通路在内的多种信号转导通路影响HSC活化、增殖和凋亡^[18]。詹洁等^[51]研究发现, 砷诱导的肝纤维化大鼠肝匀浆中透明质酸(hyaluronic acid, HA)、TGF- β 1水平和肝组织中miRNA-21表达均显著高于空白对照组, 而肝组织中Smad7 mRNA及蛋白质的表达均显著低于空白对照组。提示长期砷暴露, 可引起肝脏miRNA-21上调, 抑制Smad7的表达, 使TGF- β 1反馈性表达增多, 进而通过其介导的细胞信号转导, 刺激HA等ECM合成增加, 可能是砷所致大鼠肝纤维化的发病机制之一。

4 结论

砷致肝纤维化的机制是多方面的, 砷本身毒性及ROS诱导产生的多种促炎因子和促纤维化因子相互作用, 促使HSC活化及转化, 合成大量的ECM, 并抑制其降解, 引起ECM在肝内过度沉积, 最终导致肝纤维化。

5 参考文献

- Jomova K, Jenisova Z, Feszterova M, Baros S, Liska J, Hudecova D, Rhodes CJ, Valko M. Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease. *J Appl Toxicol* 2011; 31: 95-107 [PMID: 21321970 DOI: 10.1002/jat.1649]
- Liu J, Zheng B, Aposhian HV, Zhou Y, Chen ML, Zhang A, Waalkes MP. Chronic arsenic poisoning from burning high-arsenic-containing coal in Guizhou, China. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 119-122 [PMID: 11836136]
- 杨大平, 张爱华, 黄晓欣, 郭渝成, 王松, 郭乔楠. 燃煤型砷中毒人体肝损伤临床研究. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 89
- Santra A, Das Gupta J, De BK, Roy B, Guha Mazumder DN. Hepatic manifestations in chronic arsenic toxicity. *Indian J Gastroenterol* 1999; 18: 152-155 [PMID: 10531716]
- 吴君, 罗天永, 张韵, 蒋玲, 欧兵, 梁耀东, 陆爽. 砷对肝脏毒性及发生机制. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2326-2336
- 刘洋, 吴君. 砷在肝脏中的代谢及其生化指标影响的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3524-3529
- 李达圣, 安冬, 曾正, 朱爱华, 张锐智. 贵州燃煤型砷中毒病人患恶性肿瘤死亡观察. *中国地方病学杂志* 2004; 23: 42-45
- 周运书, 杜辉, 程明亮, 刘杰, 张信江, 许玲. 燃煤型砷中毒病人死因的调查. *中国地方病学杂志* 2002; 21: 484-486
- 吴君, 陆彤, 程明亮. 汉丹肝乐胶囊对贵州地区20例砷暴露肝损伤患者的治疗作用. *中国地方病学杂志*

- 2006; 25: 86-89
- 何云, 张爱华, 杨大平, 王建宾, 韦小瑜, 黄晓欣. 银杏叶片治疗燃煤型砷中毒慢性肝损害的作用及其机制研究. *中国地方病学杂志* 2005; 24: 210-213
- 杨瑾, 李金有, 孙天佑, 刘志艳. 亚慢性砷中毒大鼠血脂谱变化特征及机制研究. *中国地方病学杂志* 2003; 22: 107-110
- Xie Y, Trouba KJ, Liu J, Waalkes MP, Germolec DR. Biokinetics and subchronic toxic effects of oral arsenite, arsenate, monomethylarsonic acid, and dimethylarsinic acid in v-Ha-ras transgenic (Tg.AC) mice. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1255-1263 [PMID: 15345372]
- Das J, Ghosh J, Manna P, Sil PC. Protective role of taurine against arsenic-induced mitochondria-dependent hepatic apoptosis via the inhibition of PKCdelta-JNK pathway. *PLoS One* 2010; 5: e12602 [PMID: 20830294 DOI: 10.1371/journal.pone.0012602]
- Santra A, Maiti A, Das S, Lahiri S, Charkaborty SK, Mazumder DN. Hepatic damage caused by chronic arsenic toxicity in experimental animals. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 395-405 [PMID: 10930056]
- 朱建华, 王翔扑. 砷中毒性肝内砷结合物的实验研究. *湖南医学* 1997; 14: 90-91
- 吴君, 程明亮, 李玲, 李诚秀, 蒋玲, 张韵, 欧兵. 砷致小鼠肝纤维化模型的建立. *中华医学杂志* 2009; 89: 1455-1459
- 闫超, 吴君, 刘芙蓉, 张莉莎. 水砷暴露大鼠肝损伤和肝纤维化模型的建立. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 862-866
- Ghatak S, Biswas A, Dhali GK, Chowdhury A, Boyer JL, Santra A. Oxidative stress and hepatic stellate cell activation are key events in arsenic induced liver fibrosis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 251: 59-69 [PMID: 21134390 DOI: 10.1016/j.taap.2010.11.016]
- 李媛媛, 高彦辉, 赵丽军, 冯红旗, 张微, 王骋, 王静, 孙殿军. 砷暴露致大鼠肝脏损伤的病理形态学研究. *中国地方病学杂志* 2011; 30: 68-69
- 曾宪一, 王洁, 张艳琼, 吴江峰. 肝星状细胞相关信号与miRNA相互调控的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 1-7
- Tsukada S, Parsons CJ, Rippe RA. Mechanisms of liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 33-60 [PMID: 16139830]
- 朱跃科, 王宝恩, 申凤俊, 王爱民, 贾继东, 马红. 肝纤维化过程中胶原、基质金属蛋白酶及其抑制因子表达的动态变化及相互关系. *中华肝脏病学杂志* 2004; 12: 612-615
- Roderfeld M, Hemmann S, Roeb E. Mechanisms of fibrinolysis in chronic liver injury (with special emphasis on MMPs and TIMPs). *Z Gastroenterol* 2007; 45: 25-33 [PMID: 17236118]
- Benyon RC, Iredale JP, Goddard S, Winwood PJ, Arthur MJ. Expression of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and 2 is increased in fibrotic human liver. *Gastroenterology* 1996; 110: 821-831 [PMID: 8608892 DOI: 10.1053/gast.1996.v110]
- Zhou X, Murphy FR, Gehdu N, Zhang J, Iredale JP, Benyon RC. Engagement of alphavbeta3 integrin regulates proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 23996-24006 [PMID: 15044441]
- 欧兵, 吴君, 李铃, 张韵, 蒋玲, 李诚秀, 程明亮, 杨勤. 基质金属蛋白抑制因子-1 mRNA在饮水砷暴露肝

- 损伤小鼠肝组织中的表达. 中国地方病学杂志 2007; 26: 603-606
- 27 Wu J, Liu J, Waalkes MP, Cheng ML, Li L, Li CX, Yang Q. High dietary fat exacerbates arsenic-induced liver fibrosis in mice. *Exp Biol Med* (Maywood) 2008; 233: 377-384 [PMID: 18296743 DOI: 10.3181/0710-RM-269]
 - 28 欧兵, 吴君, 李铃, 张韵, 蒋玲, 李诚秀, 程明亮, 杨勤. 促肝纤维化因子在水砷暴露小鼠肝组织中的表达. 中国公共卫生杂志 2008; 24: 254-256
 - 29 李玲, 吴君, 蒋玲, 欧兵, 张韵, 李诚秀, 程明亮, 杨勤. 不同价态饮水砷暴露对小鼠肝脏的损伤作用. 第二军医大学学报 2008; 29: 499-503
 - 30 张爱华, 李军, 杨大平, 蒋宪瑶, 洪峰, 黄晓欣, 任渝江. 燃煤型砷中毒肝损害生物标志物筛选及其临床意义. 毒理学杂志 2005; 19: 293-294
 - 31 Hughes MF, Beck BD, Chen Y, Lewis AS, Thomas DJ. Arsenic exposure and toxicology: a historical perspective. *Toxicol Sci* 2011; 123: 305-332 [PMID: 21750349 DOI: 10.1093/toxsci/kfr184]
 - 32 Flora SJ. Arsenic-induced oxidative stress and its reversibility. *Free Radic Biol Med* 2011; 51: 257-281 [PMID: 21554949 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.008]
 - 33 周小倩, 何云, 吴君. 砷中毒所致氧化应激与肝脏损伤. 中国地方病学杂志 2007; 26: 114-116
 - 34 Flora SJ, Chouhan S, Kannan GM, Mittal M, Swamkar H. Combined administration of taurine and monoisoamyl DMSA protects arsenic induced oxidative injury in rats. *Oxid Med Cell Longev* 2008; 1: 39-45 [PMID: 19794907]
 - 35 Xie Y, Liu J, Liu Y, Klaassen CD, Waalkes MP. Toxicokinetic and genomic analysis of chronic arsenic exposure in multidrug-resistance *mdr1a/1b*(-/-) double knockout mice. *Mol Cell Biochem* 2004; 255: 11-18 [PMID: 14971641]
 - 36 蒋玲, 李铃, 吴君, 欧兵, 张韵, 李诚秀, 程明亮, 杨勤. 氧化应激在慢性水砷暴露小鼠肝损伤中的作用. 中国公共卫生杂志 2008; 24: 593-595
 - 37 张韵, 吴君, 李铃, 欧兵, 蒋玲, 李诚秀, 程明亮, 杨勤. 金属硫蛋白基因在长期水砷暴露小鼠肝组织中的表达. 环境与健康杂志 2007; 24: 755-758
 - 38 蒋玲, 陆爽, 吴君. 砷对肝脏的毒性及氧化损伤. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2334-2336
 - 39 王一帆, 程明亮, 吴君. 复方中药制剂对砷暴露大鼠肝脏损伤的保护研究. 当代医学 2014; 20: 18-19
 - 40 Suyavaran A, Ramamurthy C, Mareeswaran R, Subastri A, Lokeswara Rao P, Thirunavukkarasu C. TNF- α suppression by glutathione preconditioning attenuates hepatic ischemia reperfusion injury in young and aged rats. *Inflamm Res* 2015; 64: 71-81 [PMID: 25420731 DOI: 10.1007/s00011-014-0785-6]
 - 41 Yue S, Hu B, Wang Z, Yue Z, Wang F, Zhao Y, Yang Z, Shen M. Salvia miltiorrhiza compounds protect the liver from acute injury by regulation of p38 and NF κ B signaling in Kupffer cells. *Pharm Biol* 2014; 52: 1278-1285 [PMID: 25026357 DOI: 10.3109/13880209.2014.889720]
 - 42 张韵, 吴君, 李铃, 欧兵, 蒋玲, 李诚秀, 程明亮, 杨勤. 促炎症因子基因表达与长期水砷暴露小鼠肝损伤的关系. 中国地方病学杂志 2008; 27: 15-18
 - 43 刘洋, 吴君, 闫超, 刘芙蓉. PPAR- γ 、NF- κ B的表达与砷暴露致大鼠肝纤维化的相关性. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3848-3856
 - 44 De Minicis S, Brenner DA. NOX in liver fibrosis. *Arch Biochem Biophys* 2007; 462: 266-272 [PMID: 17531188]
 - 45 卢丽莎, 罗纯, 陈泽雄. 肝纤维化发生机制研究进展. 中国医药指南 2012; 10: 49-50
 - 46 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669 [PMID: 18471545 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003]
 - 47 Silva RN, Bueno PG, Avó LR, Nonaka KO, Selistre-Araújo HS, Leal AM. Effect of physical training on liver expression of activin A and follistatin in a nonalcoholic fatty liver disease model in rats. *Braz J Med Biol Res* 2014; 47: 746-752 [PMID: 25075578]
 - 48 刘芙蓉, 吴君, 闫超, 张莉莎. 砷暴露与大鼠肝脏损伤及激活素A, 转化生长因子- β 1的相关性. 世界华人消化杂志 2009; 17: 747-752
 - 49 欧兵, 吴君, 程明亮. 血小板衍生生长因子和I型胶原在饮水砷暴露小鼠肝组织中的表达. 中国地方病学杂志 2009; 28: 390-394
 - 50 汪美凤, 平键. 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: 446-447
 - 51 詹洁, 吴君, 赵雪珂. miRNA-21和Smad7在砷暴露肝纤维化大鼠肝组织中的表达及药物干预. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5249-5257

同符评价

本研究从动物实验、组织细胞学及分子生物学方面, 阐明砷本身毒性及ROS诱导产生的多种促炎症因子、促纤维化因子在肝纤维化发生中的相互作用, 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)生成过多, 降解减少, 可能为肝纤维化靶点治疗提供方向. 综述紧扣多发病和常见病肝纤维化主题, 参考文献较新, 值得广大临床医师及基础研究者阅读.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

