

慢性肝病与缺氧

冯瑞兵

■背景资料

中国有大量的慢性肝病患者,慢性肝病对国家和家庭造成了巨大的社会和经济负担。慢性肝病如得不到及时有效的治疗则易发展为肝硬化乃至肝癌。本文从缺氧的角度探讨了慢性肝病的进展机制,并力图临床治疗提供更多理论依据。

冯瑞兵, 河北医科大学附属人民医院(石家庄市第一医院)消化二科 河北省石家庄市 050011

冯瑞兵, 主任医师, 主要从事肝脏疾病与慢性胃病的研究。

作者贡献分布: 本文由冯瑞兵独立完成。

通讯作者: 冯瑞兵, 主任医师, 050011, 河北省石家庄市长安区范西路36号, 河北医科大学附属人民医院(石家庄市第一医院)消化二科. ruibingf2005@aliyun.com
电话: 0311-86919270

收稿日期: 2016-02-22

修回日期: 2016-04-11

接受日期: 2016-04-20

在线出版日期: 2016-05-18

Relationship between chronic liver disease and liver hypoxia

Rui-Bing Feng

Rui-Bing Feng, Department of Digestive Diseases (Division II), People's Hospital Affiliated to Hebei Medical University (the First Hospital of Shijiazhuang City), Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Correspondence to: Rui-Bing Feng, Chief Physician, Department of Digestive Diseases (Division II), People's Hospital Affiliated to Hebei Medical University (the First Hospital of Shijiazhuang City), 36 Fanxi Road, Chang'an District, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. ruibingf2005@aliyun.com

Received: 2016-02-22

Revised: 2016-04-11

Accepted: 2016-04-20

Published online: 2016-05-18

■同行评议者

陈小勇, 主任医师, 兰州市第二人民医院肝病科;
牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科

Abstract

The liver is an organ that metabolizes various substances very vigorously. During hepatic metabolism a large amount of oxygen needs to be provided for the liver, so the liver is

vulnerable to hypoxia. Many chronic liver diseases are accompanied by liver cell hypoxia. In turn, liver cell hypoxia not only worsens liver tissue damage on the basis of primary liver lesion and inhibits hepatocellular regeneration but also accelerates liver fibrosis, cirrhosis, and even primary liver carcinoma. With chronic liver diseases exacerbating, liver hypoxia becomes more and more serious, and vice versa. This is an important mechanism by which chronic liver diseases gradually get worse and worse. As the most important hypoxia signal transduction factor *in vivo*, hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) plays an indispensable key role in the process of adaptive responses of the liver to hypoxia stimulus. Some progress in therapy for chronic liver diseases has been being made as the relationship between chronic liver diseases and liver hypoxia has been revealed and understood more deeply, especially by regulating and controlling HIF-1 α and its downstream target to treat liver fibrosis. In addition, it has been found that some medicines have positive therapeutic effects on patients with chronic liver diseases through improving liver microcirculation and ameliorating liver hypoxia. However, the very complicated mechanism of interaction between chronic liver diseases and liver hypoxia, which involves a number of complex signal pathways, has not been completely elucidated, and therefore more basic and clinical studies need to be carried out for the clarification of their interaction.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic liver disease; Liver hypoxia;

Hypoxia inducible factor-1 α ; Angiogenesis; Hepatic stellate cells; Liver fibrosis; Liver microcirculation

Feng RB. Relationship between chronic liver disease and liver hypoxia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(14): 2184-2190 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2184.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2184>

摘要

肝脏代谢需要充足的氧气供应, 因此肝脏对缺氧损害极为敏感. 慢性肝损伤均伴有缺氧; 缺氧反过来又加重肝损伤, 抑制肝细胞再生, 促进肝纤维化、肝硬化乃至肝癌的发生; 他们互为因果, 互相促进, 是各种慢性肝病发展的重要机制. 作为体内最重要的缺氧信号传递因子, 缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)参与肝脏许多缺氧适应性调节活动. 随着对慢性肝病与缺氧相互关系的不断认识, 肝纤维化时针对HIF-1 α 及其下游靶位的治疗已取得一些进展; 一些药物通过改善肝脏微循环, 部分纠正肝脏缺氧, 对慢性肝病具有积极的治疗作用. 但慢性肝病与缺氧之间涉及到复杂的信号通路, 其确切调控机制仍需要大量研究工作去进一步阐明.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 慢性肝病; 缺氧; 缺氧诱导因子-1 α ; 血管增生; 肝星状细胞; 肝纤维化; 肝脏微循环

核心提示: 慢性肝损伤均伴有缺氧, 导致慢性肝病不断进展. 缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)是体内重要的缺氧传递因子, 参与慢性肝病的许多病理生理过程. 目前, 针对HIF-1 α 的肝纤维化治疗已取得一些进展; 一些药物通过纠正肝脏缺氧, 对慢性肝病具有治疗作用.

冯瑞兵. 慢性肝病与缺氧. 世界华人消化杂志 2016; 24(14): 2184-2190 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2184.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2184>

0 引言

肝脏是机体主要的代谢器官, 其正常功能的维持有赖于充分的氧气供应. 慢性肝病时肝内血管重建, 出现肝窦的毛细血管化及肝内血液分流, 从而引起肝脏缺氧. 肝脏受损及继发炎症时, 均伴有缺氧现象^[1,2]. 肝脏对缺氧损害极为

敏感, 在慢性肝病早期, 缺氧不仅引起肝细胞损伤和炎症, 也抑制肝细胞再生, 并通过刺激肝血管增生和肝纤维化发生, 促进肝癌的发生. 缺氧主要导致缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的产生增多, 从而引起一系列病理生理反应导致组织损伤.

1 慢性肝病与缺氧的相互影响

1.1 缺氧与HIF-1 α 肝组织的氧张力对维持肝细胞生存能力是至关重要的. 伴随着肝细胞和组织的缺氧, 出现一系列基因的转录反应, 涉及到血管生成、红细胞生成、葡萄糖吸收和代谢、细胞生存和增殖, 调节这种反应的主要因子是HIF-1. HIF-1包含1个不稳定的 α 亚单位(HIF-1 α)和1个稳定的 β 亚单位(HIF-1 β). HIF-1 α 仅在缺氧细胞的核中存在, HIF-1 β 则在正常细胞和缺氧细胞的细胞核和细胞质中均有表达. 人类有3个HIF- α 家族成员, 包括HIF-1 α 、HIF-2 α 、HIF-3 α . HIF-1 α 和HIF-2 α 包含2个反式激活结构域, 当结合到靶DNA时可以激活转录过程. HIF-3 α 蛋白质是否激活转录目前尚不太确定. 低氧引起HIF-1 α 或HIF-2 α 亚单位激活的机制包括HIF- α 家族肽基序中2个保守的脯氨酸残基1个或全部羟基化. 在含氧量正常的细胞, HIF- α 亚单位通过氧依赖性脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase domain, PHD)进行羟基化, 然后通过包含希佩尔林道肿瘤抑制蛋白(protein von Hippel Lindau, pVHL)的泛素连接酶复合物E3进行多聚泛素化并在蛋白酶体的作用下降解, 这种机制可解释为何缺乏pVHL的肿瘤过度产生HIF- α 及其下游靶位. 在缺氧的细胞, 作用于HIF-1 α 及HIF-2 α 氧依赖性降解结构域的PHD活性被抑制, 因此, HIF-1 α 及HIF-2 α 结构保持稳定并转移至细胞核. 在细胞核, HIF-1 α 、HIF-2 α 与HIF-1 β 结合为异源二聚体并调节目标基因的表达. HIF-1 α 和HIF-2 α 几乎在所有的器官均有表达, 但其目标基因不同. 3个PHD家族成员(PHD1、PHD2、PHD3)均有能力羟化HIF- α , 其羟化活性与组织的含氧量密切相关. 三者中, PHD2似乎是主要的HIF脯氨酸羟化酶, 而PHD1、PHD3与PHD2起协同作用^[3]. HIF脯氨酸羟化酶与导致胶原合成的脯氨酸羟化酶不同. 肝纤维化导致缺氧时, HIF脯氨酸羟化酶活性被抑制, 而参与胶原合成的脯氨酸羟化酶活性不受影响.

■ 研究前沿

慢性肝病发病机制极为复杂, 涉及复杂的细胞信号通路. 近年来, 从分子生物学角度对其机制进行研究成为该领域的研究热点和重点, 其中包括对缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)及其下游细胞因子血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子- α (transforming growth factor, TGF- α)等的研究. 这些因子在慢性肝病发病机制中的双重作用是亟待研究的问题.

■ 相关报道

Moon等通过对HIF-1 α 基因缺陷小鼠动物模型的研究表明, HIF-1 α 是肝纤维化的重要刺激因子. Yang等通过对鼠肝纤维化动物模型的研究表明, 使用VEGF中和抗体虽阻止鼠肝纤维化进展, 但也抑制肝组织修复及肝纤维化的消退, 表明了VEGF具有双重作用.

1.2 慢性肝损伤与缺氧 慢性肝损伤时, 脉管系统结构紊乱可造成继发性肝局部缺氧. 肝细胞的高能量消耗使其容易受到缺氧的损伤^[4]. 缺氧不仅影响细胞生存能力还影响肝脏的重要功能. 肝硬化患者给以氧气供应增加了肝脏的药物清除能力并可恢复肝细胞能量储存. 在大鼠的研究发现, 动脉血供障碍导致肝细胞缺氧会诱发胆汁淤积, 这与胆盐转运子[钠离子/牛磺胆盐共转运体(Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)、胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)、多药耐药相关蛋白2(multi-drug resistance associated protein 2, MRP2)]表达显著减少有关^[5,6].

缺氧是肝脏慢性炎症性疾病时重要的微环境特征. 核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)是一个关键的免疫调节因子, 参与免疫和炎症反应. 缺氧、多种病原的组分(如脂多糖)及前炎症细胞因子[如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factors, TNF)、白介素(interleukin, IL)-1、丝裂原等]均可激活NF- κ B通路. NF- κ B亦是HIF-1 α 重要的转录激活因子, 一定的NF- κ B活性是缺氧动物HIF-1 α 在肝脏积累所必需. I κ B激酶(IKK) β 是NF- κ B通路的关键性激酶, 通过降解NF- κ B二聚体抑制性蛋白而激活NF- κ B活性. 当发生炎症时, IKK- β 是巨噬细胞HIF-1 α 升高所必需, 因此IKK- β 是一个重要的缺氧反应促成因子, 将炎症反应与缺氧联系起来^[7].

1.3 肝细胞再生与缺氧 研究表明, 动物部分肝切除术后4 h出现HIF-1 mRNA增高, 许多参与肝再生的生长因子和细胞因子[如肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子- α (transforming growth factor, TGF- α)、胰岛素、IL-6和TNF- α]均受到缺氧或HIF-1 α 的影响. 在出现肝细胞再生的大鼠肝脏可发现血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体增加并导致窦内皮细胞增生. 正常大鼠部分肝切除术后给以VEGF可刺激肝脏再生^[8], 但在肝硬化的肝脏, 由于缺氧可导致肝再生失败^[9,10].

HGF是c-Met配位体, 是部分肝切除术和肝损伤后早期参与肝再生的一个主要有丝分裂原. HGF在肝脏发挥多种生物功能, 包括促有丝分裂、抗纤维化和保护肝细胞活性. 在肝脏, HGF由非肝实质细胞产生, 如肝星状细

胞(hepatic stellate cells, HSCs)、肝窦内皮细胞(sinusoidal endothelial cells, SECs)、枯否(Kupffer)细胞和胆管上皮细胞. 正常大鼠行部分肝切除术可引起肝细胞再生和肝HGF的表达显著增加, 而c-Met表达仍然稳定. 二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)所诱发肝硬化大鼠肝细胞再生活性增强, 这种增强可能是由于EGF或TGF- α 所触发^[11]; 这些动物行三分之二肝切除术后, 肝细胞没有表现出明显再生, 也无肝脏HGF的表达, 而c-Met表达下降^[9]. 四氯化碳(CCl₄)所诱发肝硬化行部分肝切除术后c-Met表达亦减少^[10]. 体外缺氧情况下, 内皮细胞、HSCs转化的肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB)中HGF表达及肝细胞中c-Met表达均明显减少^[9], 其机制有待进一步阐明. 通过抑制HGF/c-Met通路介导的增生, 可导致缺氧时肝再生失败.

1.4 肝纤维化与缺氧 大量研究表明, 缺氧可能通过介导慢性炎症、激活HSCs、诱发上皮细胞间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、血管增生等机制参与肝纤维化的发生发展. 纤维化的肝组织中HIF-1 α 表达升高^[12], 在诱导小鼠肝纤维化的过程中发挥作用; HIF-1 α 基因缺失小鼠肝纤维化程度显著轻于对照组小鼠^[13]. 缺氧可能通过诱导多种分子转录因子(主要有: HIF-1 α 、NF- κ B)参与肝纤维化过程^[14-17]. 缺氧可刺激Kupffer细胞参与肝纤维化进程. Copple等^[18]研究发现, 缺氧可通过激活HIF-1 α 调节Kupffer细胞中一系列细胞因子的表达, 这些细胞因子可能通过旁分泌作用于HSCs或SECs, 参与肝纤维化的进展. 缺氧可通过激活NF- κ B通路上调巨噬细胞中炎症分子的表达参与肝纤维化^[19,20]. 在肝纤维化发展过程中, 肝细胞通过EMT转化是MFB的一个重要来源^[21]. 最近有研究^[22]表明, 缺氧通过激活抗凋亡蛋白Bcl-2/调节转录因子Twist1的协同作用促进EMT转化. Copple等^[23]利用HIF-1 α 基因敲除小鼠进行研究发现, 缺氧能增加原代小鼠肝细胞 α -SMA和波形蛋白等MFB标志分子的表达, 提示缺氧能够刺激肝细胞EMT, 促进肝纤维化.

肝内血管增生和肝纤维化有着密切的联系. 研究发现: 在不同原因引发的肝纤维化中, 肝内新生血管数量和肝纤维化的程度呈正比, 和肝纤维化的可逆性呈反比^[24]. 在纤维化肝脏的低氧区域, 肝细胞以及星状细胞表达

慢性肝病发病机制的研究一直是肝病研究热点,但更多是着眼于某细胞因子对乙型肝炎慢性化发展中某一过程的影响。本文从更为宏观的角度较广泛探讨了慢性肝病与缺氧的相互影响,重点说明了缺氧是肝损伤和血管增生之间重要的中介环节。

VEGF. 在肝纤维化进展过程中伴随的或人为造成的肝组织缺氧通过其效应分子HIF-1 α 上调HSCs、SECs中VEGF、血管生成素等基因表达,诱导SECs向毛细血管内皮转化^[25],导致肝窦表面筛孔数量明显减少甚至消失^[26],这种肝内结构的异常改变将促进肝纤维化,导致肝内血管阻力增加、门静脉高压形成。

慢性肝损伤时血管增生是疾病进展的关键因素,一些研究^[27-31]已阐明急慢性肝病时血管增生对肝纤维化的促进作用。血管增生是一个缺氧刺激和各种生长因子依赖的过程。成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)-2是一个促血管增生和肝纤维化因子,能够抑制内皮细胞凋亡并与VEGF起协同作用,但与VEGF相反,FGF-2对缺氧不敏感。缺氧和VEGF诱导产物在同一部位出现,但FGF-2表达较晚且与VEGF诱导产物分布不一致,表明肝细胞缺氧时血管增生首先由VEGF介导,而FGF-2可能后期对血管增生的维持发挥作用^[31]。

缺氧激活HSCs参与肝纤维化。Copples等^[32]将HSCs在缺氧条件下培养发现,缺氧可以直接和通过HIF-1 α 间接调节HSCs,从而起到促纤维化作用。在正常大鼠肝组织,通过双重免疫染色法检测结蛋白阳性的静止HSCs细胞未发现VEGF、血管生成素-1、Flt-1、Flk-1或Tie-2的表达^[32]。慢性肝损伤时,HSCs临近肝细胞、Kupffer细胞、SECs和血小板等通过旁分泌作用可分泌多种细胞因子,作用于HSCs并使之出现MFB表型转化。当HSCs转化的MFB暴露于缺氧、缺氧介导介质、重组人VEGF和血管生成素-1时可引起依赖于Ras/ERK通路的细胞迁移和趋化,并主要通过VEGFR-2/Flk-1途径而被激活。激活的HSCs可分泌TGF- β 、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、内皮素(endothelin, ET)等细胞因子使活化得以持续。通过自分泌和旁分泌机制导致HSCs的持续激活是肝纤维化发生发展的关键环节。激活的HSCs大量增殖并分泌过量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)从而促进肝纤维化的形成。

小叶内HSCs比肝内门静脉周围的MFB更容易受到缺氧的影响。研究^[33]发现,HSCs转化而来的MFB比汇管区的MFB表达更多缺氧相关基因。在缺氧愈合反应初期,HSCs获得促血管生成基因表型并迁移到纤维界面的隔膜,促

进纤维化发生和血管生成。在选择性动脉缺血的动物模型中发现,胆管上皮细胞在缺血48 h后表达VEGF并出现增生,但强血管增生仅出现在汇管区,纤维化反应非常有限^[5],表明伴有HSCs活化的小叶内血管增生对肝纤维化发生可能是必需的。

1.5 门静脉高压与缺氧 肝硬化时肝细胞缺氧除由于肝内动静脉分流、肝窦区减少和肝窦毛细血管化^[34]外,还包括HSCs在血管腔密度增大和覆盖增多、血管收缩剂产生过度^[35-37]。由于HSCs的收缩特性,导致肝窦血管收缩,入肝血流减少,加重缺氧。缺氧及HIF-1上调ET-1、ET-1受体及ET-B受体导致的血管收缩进一步加剧局部缺氧。肝内无数扭曲的新生血管和围绕肝再生结节的异常纤维修复一同进展^[34,38],最终导致肝硬化时肝脏重构和门体侧支分流。

门脉高压以肝内血管阻力增加和广泛的门体侧支循环形成为特征。除了机械机制外,门体侧支循环形成至少部分归因于VEGF诱导的血管增生^[39]、内脏高动力循环和门静脉血流增加。在小鼠和大鼠门脉高压模型中存在时间依赖性的CD31增加(CD31是血管内皮细胞特异性标志物),在不同的内脏区域存在时间依赖性的促血管增生物质VEGF、VEGFR-2/Flk-1水平升高。使用抑制VEGFR-2/Flk-1受体的单克隆抗体,可减少50%门体侧支循环形成^[39]。实验表明,CCl₄诱导肝硬化大鼠肝脏和内脏的新生血管形成与缺氧和VEGF-A、血管生成素-1、血管生成素-2和胎盘生长因子的过表达有关^[40],说明缺氧是肝损伤和血管增生之间重要的中介环节。

2 慢性肝病时缺氧相关治疗策略

2.1 肝纤维化时HIF-1 α 相关治疗策略 HIF-1 α 是肝纤维化的主要调节因子,从理论角度来看,针对HIF-1 α 及其下游靶位的治疗可能是一种治疗肝纤维化的有效方法。VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼通过抗血管增生和抑制HSCs的增殖具有抗肝纤维化作用^[41]。但在肿瘤动物的实验研究中发现,抗血管生成治疗倾向作用于不成熟的新生血管;同时能促进新生血管的成熟和血管重塑,而成熟的血管对抗血管生成治疗的敏感性大为下降;此外抗血管生成治疗会进一步造成局部组织缺氧加重^[42],值得引起注意。最近的研究结果

应用要点

本文探讨了HIF-1 α 在慢性肝病发病机制中的研究成果,为肝纤维化时采取针对HIF-1 α 及其下游靶位的治疗以及慢性肝病时采取改善肝脏微循环纠正肝脏缺氧的治疗提供了理论依据;对今后进一步研究慢性肝病的发病机制具有借鉴作用。

对于抑制VEGF可促进肝纤维化恢复这一观念提出了质疑。Yang等^[43]在胆汁淤积性肝纤维化小鼠模型中发现,以VEGF中和抗体阻断VEGF的作用,虽然阻止肝纤维化的进展,但却抑制了肝组织修复和纤维化愈合;提示研究者应考虑到肝纤维化过程中抗VEGF治疗的双重作用。近年来,肝纤维化的研究取得了长足进展,治疗上证实肝纤维化与一定程度的肝硬化是可逆的,部分药物可促进肝纤维化逆转,尤其是中医药具有较好的综合疗效^[44]。一些中药制剂可影响HIF-1 α 及其下游靶位基因表达发挥抗肝纤维化作用。朱丹等^[45]研究发现,复方鳖甲软肝片可明显下调肝纤维化大鼠肝组织中HIF-1 α mRNA、VEGF mRNA、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF) mRNA表达。尚立芝等^[46]研究表明,柴胡疏肝散可能通过干预TGF- β /Smad信号转导途径,抑制TGF- β 1基因表达,阻止肝纤维化进展。最近, Hsu等^[47]研究发现,绿茶多酚可通过直接抑制HIF-1 α 、Akt信号通路及其下游靶基因VEGF表达而明显改善BDL(胆总管结扎)大鼠肝内血管增生、肝纤维化和门体分流。

2.2 药物对肝脏微循环的改善作用 缺氧可引起或加重肝损伤,因此通过积极纠正缺氧可改善慢性肝损伤及其所引发的肝纤维化乃至肝硬化等病变。一些药物通过改善肝脏微循环从而可改善慢性肝损伤时缺氧状态。丹参可减少血小板聚集,加速微循环血流,解除微血管痉挛,从而具有保护肝脏,促进坏死肝细胞修复等作用。刘腊香等^[48]利用复方丹参注射液治疗肝硬化患者的临床研究显示,治疗60 d后流经肝脏的微血流量明显增加。山莨菪碱能解除微血管痉挛,从而改善肝脏微循环。王子骥等^[49]在病毒性肝炎与微循环障碍的研究中发现,应用山莨菪碱治疗后光镜及电镜下动物肝脏微循环障碍明显改善,肝脏病理损伤减轻。肝素具有抗凝、降低血黏度作用,可改善肝脏微循环。郝菁华等^[50]对34例慢性乙型肝炎患者的临床研究表明,使用肝素/低分子量肝素治疗后肝窦腔瘀血、肝细胞肿胀明显减轻,SECs上窗孔、基底膜和狄氏腔内胶原纤维沉积等病理改变均有不同程度改善。应该指出,肝损伤往往是慢性肝病和缺氧恶性循环的始动因素,因此,及早去除肝损伤病因、积极保肝治疗仍然是改

善慢性肝病预后的关键。对于肝脏炎症,无论是否存在有效的病因疗法,均应考虑实施抗炎保肝治疗。对于缺乏有效病因治疗或暂不能进行病因治疗的部分患者,更应考虑抗炎保肝治疗^[51]。

3 结论

慢性肝损伤和肝组织缺氧互为因果。随着肝损伤的持续进展,缺氧区域不断扩大,缺氧导致HIF-1 α 激活, HIF-1 α 可能通过复杂的信号通路触发肝血管增生并最终导致肝纤维化、肝硬化和门静脉高压。血管增生是一把“双刃剑”,其是肝损伤时纠正肝组织缺血缺氧、促进肝组织成功修复所必需,但在慢性肝病状态下,VEGF所诱导生成的新生血管具有不成熟性和高渗透率,无法完全纠正肝脏缺氧状态,持续缺氧进一步加重肝损伤并最终刺激胶原蛋白过量生成和肝纤维化。随着对肝纤维化发生发展过程中HIF-1 α 及其下游靶位参与机制的深入认识,针对HIF-1 α 及其下游靶位的干预研究亦将不断走向深入。此外,改善肝脏微循环的药物在动物和人体研究中显示出对肝损伤的积极治疗作用,为慢性肝病的治疗提供了更多手段。由于缺氧与慢性肝病之间涉及到复杂的信号通路,其确切调控机制仍需要大量的研究工作去进一步揭示,以期更有效地治疗慢性肝病患者。

4 参考文献

- 1 Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 1992; 12: 5447-5454 [PMID: 1448077 DOI: 10.1128/mcb.12.12.5447]
- 2 Wang GL, Semenza GL. Characterization of hypoxia-inducible factor 1 and regulation of DNA binding activity by hypoxia. *J Biol Chem* 1993; 268: 21513-21518 [PMID: 8408001]
- 3 Minamishima YA, Moslehi J, Padera RF, Bronson RT, Liao R, Kaelin WG. A feedback loop involving the Phd3 prolyl hydroxylase tunes the mammalian hypoxic response in vivo. *Mol Cell Biol* 2009; 29: 5729-5741 [PMID: 19720742 DOI: 10.1128/mcb.00331-09]
- 4 Martin H, Sarsat JP, Lerche-Langrand C, Housset C, Balladur P, Toutain H, Albaladejo V. Morphological and biochemical integrity of human liver slices in long-term culture: effects of oxygen tension. *Cell Biol Toxicol* 2002; 18: 73-85 [PMID: 12046692]
- 5 Beaussier M, Wendum D, Fouassier L, Rey C, Barbu V, Lasnier E, Lienhart A, Scoazec JY,

- Rosmorduc O, Housset C. Adaptive bile duct proliferative response in experimental bile duct ischemia. *J Hepatol* 2005; 42: 257-265 [PMID: 15664253 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.10.025]
- 6 Fouassier L, Beaussier M, Schiffer E, Rey C, Barbu V, Mergey M, Wendum D, Callard P, Scoazec JY, Lasnier E, Stieger B, Lienhart A, Housset C. Hypoxia-induced changes in the expression of rat hepatobiliary transporter genes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G25-G35 [PMID: 17615179 DOI: 10.1152/ajpgi.00175.2006]
 - 7 Rius J, Guma M, Schachtrup C, Akassoglou K, Zinkernagel AS, Nizet V, Johnson RS, Haddad GG, Karin M. NF-kappaB links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1alpha. *Nature* 2008; 453: 807-811 [PMID: 18432192 DOI: 10.1038/nature06905]
 - 8 Bockhorn M, Goralski M, Prokofiev D, Dammann P, Grünwald P, Trippler M, Biglarnia A, Kamler M, Niehues EM, Frilling A, Broelsch CE, Schlaak JF. VEGF is important for early liver regeneration after partial hepatectomy. *J Surg Res* 2007; 138: 291-299 [PMID: 17275844 DOI: 10.1016/j.jss.2006.07.027]
 - 9 Corpechot C, Barbu V, Wendum D, Chignard N, Housset C, Poupon R, Rosmorduc O. Hepatocyte growth factor and c-Met inhibition by hepatic cell hypoxia: a potential mechanism for liver regeneration failure in experimental cirrhosis. *Am J Pathol* 2002; 160: 613-620 [PMID: 11839582 DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64881-x]
 - 10 Masson S, Scotté M, François A, Coeffier M, Provot F, Hiron M, Ténier P, Fallu J, Salier JP, Daveau M. Changes in growth factor and cytokine mRNA levels after hepatectomy in rat with CCl(4)-induced cirrhosis. *Am J Physiol* 1999; 277: G838-G846 [PMID: 10516150]
 - 11 Schiffer E, Housset C, Cacheux W, Wendum D, Desbois-Mouthon C, Rey C, Clergue F, Poupon R, Barbu V, Rosmorduc O. Gefitinib, an EGFR inhibitor, prevents hepatocellular carcinoma development in the rat liver with cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 307-314 [PMID: 15660382 DOI: 10.1002/hep.20538]
 - 12 Jeong WI, Do SH, Yun HS, Song BJ, Kim SJ, Kwak WJ, Yoo SE, Park HY, Jeong KS. Hypoxia potentiates transforming growth factor-beta expression of hepatocyte during the cirrhotic condition in rat liver. *Liver Int* 2004; 24: 658-668 [PMID: 15566519 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2004.0961.x]
 - 13 Moon JO, Welch TP, Gonzalez FJ, Copple BL. Reduced liver fibrosis in hypoxia-inducible factor-1alpha-deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G582-G592 [PMID: 19136383 DOI: 10.1152/ajpgi.90368.2008]
 - 14 Yee Koh M, Spivak-Kroizman TR, Powis G. HIF-1 regulation: not so easy come, easy go. *Trends Biochem Sci* 2008; 33: 526-534 [PMID: 18809331 DOI: 10.1016/j.tibs.2008.08.002]
 - 15 Bandyopadhyay RS, Phelan M, Faller DV. Hypoxia induces AP-1-regulated genes and AP-1 transcription factor binding in human endothelial and other cell types. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1264: 72-78 [PMID: 7578260 DOI: 10.1016/0167-4781(95)00116-x]
 - 16 Lee K A, Burgoon LD, Lamb L, Dere E, Zacharewski TR, Hogenesch JB, LaPres JJ. Identification and characterization of genes susceptible to transcriptional cross-talk between the hypoxia and dioxin signaling cascades. *Chem Res Toxicol* 2006; 19: 1284-1293 [PMID: 17040097 DOI: 10.1021/tx060068d]
 - 17 Taylor CT. Interdependent roles for hypoxia inducible factor and nuclear factor-kappaB in hypoxic inflammation. *J Physiol* 2008; 586: 4055-4059 [PMID: 18599532 DOI: 10.1113/jphysiol.2008.157669]
 - 18 Copple BL, Bai S, Moon JO. Hypoxia-inducible factor-dependent production of profibrotic mediators by hypoxic Kupffer cells. *Hepatol Res* 2010; 40: 530-539 [PMID: 20412331 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00635.x]
 - 19 Luedde T, Schwabe RF. NF-kB in the liver--linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 108-118 [PMID: 21293511 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.213]
 - 20 Koong AC, Chen EY, Mivechi NF, Denko NC, Stambrook P, Giaccia AJ. Hypoxic activation of nuclear factor-kappa B is mediated by a Ras and Raf signaling pathway and does not involve MAP kinase (ERK1 or ERK2). *Cancer Res* 1994; 54: 5273-5279 [PMID: 7923153]
 - 21 Zeisberg M, Yang C, Martino M, Duncan MB, Rieder F, Tanjore H, Kalluri R. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition. *J Biol Chem* 2007; 282: 23337-23347 [PMID: 17562716 DOI: 10.1074/jbc.M700194200]
 - 22 Liu K, Sun B, Zhao X, Wang X, Li Y, Qiu Z, Gu Q, Dong X, Zhang Y, Wang Y, Zhao N. Hypoxia induced epithelial-mesenchymal transition and vasculogenic mimicry formation by promoting Bcl-2/Twist1 cooperation. *Exp Mol Pathol* 2015; 99: 383-391 [PMID: 26318343 DOI: 10.1016/j.yexmp.2015.08.009]
 - 23 Copple BL. Hypoxia stimulates hepatocyte epithelial to mesenchymal transition by hypoxia-inducible factor and transforming growth factor-beta-dependent mechanisms. *Liver Int* 2010; 30: 669-682 [PMID: 20158611 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02205.x]
 - 24 Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009; 50: 604-620 [PMID: 19157625 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.12.011]
 - 25 Tijeras-Raballand A, Hainaud-Hakim P, Contreres JO, Gest C, Le Henaff C, Levy BI, Pocard M, Soria C, Dupuy E. Rosuvastatin counteracts vessel arterialisatation and sinusoid capillarisation, reduces tumour growth, and prolongs survival in murine hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Res Pract* 2010; 2010: 640797 [PMID: 21528105 DOI: 10.1155/2010/640797]
 - 26 Straub AC, Stolz DB, Ross MA, Hernández-Zavala A, Soucy NV, Klei LR, Barchowsky A. Arsenic stimulates sinusoidal endothelial cell capillarization and vessel remodeling in mouse liver. *Hepatology* 2007; 45: 205-212 [PMID: 17187425 DOI: 10.1002/hep.21444]
 - 27 Rosmorduc O, Wendum D, Corpechot C, Galy B, Sebbagh N, Raleigh J, Housset C, Poupon R. Hepatocellular hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in experimental biliary cirrhosis. *Am*

同行评价

本文综述了HIF-1α在慢性肝病发病机制中的研究成果,对目前的治疗也提供了新的依据与方案.本文题目简洁明了,正文结构紧凑,论点明确,论据充分,内容新颖、详实,干预及结论部分可操作性强,对临床有较大的指导意义.

- J Pathol* 1999; 155: 1065-1073 [PMID: 10514389 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65209-1]
- 28 Corpechot C, Barbu V, Wendum D, Kinnman N, Rey C, Poupon R, Housset C, Rosmorduc O. Hypoxia-induced VEGF and collagen I expressions are associated with angiogenesis and fibrogenesis in experimental cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35: 1010-1021 [PMID: 11981751 DOI: 10.1053/jhep.2002.32524]
 - 29 Ankoma-Sey V, Matli M, Chang KB, Lalazar A, Donner DB, Wong L, Warren RS, Friedman SL. Coordinated induction of VEGF receptors in mesenchymal cell types during rat hepatic wound healing. *Oncogene* 1998; 17: 115-121 [PMID: 9671320 DOI: 10.1038/sj.onc.1201912]
 - 30 Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Hicklin DJ, Wu Y, Yanase K, Namisaki T, Yamazaki M, Tsujinoue H, Imazu H, Masaki T, Fukui H. Vascular endothelial growth factor and receptor interaction is a prerequisite for murine hepatic fibrogenesis. *Gut* 2003; 52: 1347-1354 [PMID: 12912869 DOI: 10.1136/gut.52.9.1347]
 - 31 Novo E, Cannito S, Zamara E, Valfrè di Bonzo L, Caligiuri A, Cravanzola C, Compagnone A, Colombatto S, Marra F, Pinzani M, Parola M. Proangiogenic cytokines as hypoxia-dependent factors stimulating migration of human hepatic stellate cells. *Am J Pathol* 2007; 170: 1942-1953 [PMID: 17525262 DOI: 10.2353/ajpath.2007.060887]
 - 32 Copple BL, Bai S, Burgoon LD, Moon JO. Hypoxia-inducible factor-1 α regulates the expression of genes in hypoxic hepatic stellate cells important for collagen deposition and angiogenesis. *Liver Int* 2011; 31: 230-244 [PMID: 20880076 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02347.x]
 - 33 Bosselut N, Housset C, Marcelo P, Rey C, Burmester T, Vinh J, Vaubourdel M, Cadoret A, Baudin B. Distinct proteomic features of two fibrogenic liver cell populations: hepatic stellate cells and portal myofibroblasts. *Proteomics* 2010; 10: 1017-1028 [PMID: 20049859 DOI: 10.1002/pmic.200900257]
 - 34 Onori P, Morini S, Franchitto A, Sferra R, Alvaro D, Gaudio E. Hepatic microvascular features in experimental cirrhosis: a structural and morphometrical study in CCl₄-treated rats. *J Hepatol* 2000; 33: 555-563 [PMID: 11059860 DOI: 10.1034/j.1600-0641.2000.033004555.x]
 - 35 Housset C, Rockey DC, Bissell DM. Endothelin receptors in rat liver: lipocytes as a contractile target for endothelin 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 9266-9270 [PMID: 8415690 DOI: 10.1073/pnas.90.20.9266]
 - 36 Rockey DC, Housset CN, Friedman SL. Activation-dependent contractility of rat hepatic lipocytes in culture and in vivo. *J Clin Invest* 1993; 92: 1795-1804 [PMID: 8408632 DOI: 10.1172/JCI116769]
 - 37 Rockey DC, Fouassier L, Chung JJ, Carayon A, Vallee P, Rey C, Housset C. Cellular localization of endothelin-1 and increased production in liver injury in the rat: potential for autocrine and paracrine effects on stellate cells. *Hepatology* 1998; 27: 472-480 [PMID: 9462646 DOI: 10.1002/hep.510270222]
 - 38 Rappaport AM, MacPhee PJ, Fisher MM, Phillips MJ. The scarring of the liver acini (Cirrhosis). Tridimensional and microcirculatory considerations. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1983; 402: 107-137 [PMID: 6420982]
 - 39 Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2005; 43: 98-103 [PMID: 15893841 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.02.022]
 - 40 Tugues S, Fernandez-Varo G, Muñoz-Luque J, Ros J, Arroyo V, Rodés J, Friedman SL, Carmeliet P, Jiménez W, Morales-Ruiz M. Antiangiogenic treatment with sunitinib ameliorates inflammatory infiltrate, fibrosis, and portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology* 2007; 46: 1919-1926 [PMID: 17935226 DOI: 10.1002/hep.21921]
 - 41 Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, Bjarnason GA, Christensen JG, Kerbel RS. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Cell* 2009; 15: 232-239 [PMID: 19249681 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.01.021]
 - 42 魏于全, 赫捷. 肿瘤学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 118-119
 - 43 Yang L, Kwon J, Popov Y, Gajdos GB, Ordog T, Brekken RA, Mukhopadhyay D, Schuppan D, Bi Y, Simonetto D, Shah VH. Vascular endothelial growth factor promotes fibrosis resolution and repair in mice. *Gastroenterology* 2014; 146: 1339-1350.e1 [PMID: 24503129 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.061]
 - 44 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 866-870
 - 45 朱丹, 陈芝芸, 王利群, 严茂祥, 蔡丹莉. 复方鳖甲软肝片对肝纤维化大鼠肝脏低氧诱导因子1 α 及其下游分子mRNA表达的影响. 中国中西医结合消化杂志 2012; 20: 293-296
 - 46 尚立芝, 王付, 王琦, 苗小玲, 甘陈菲, 张慧娜, 王帮众. 柴胡疏肝散对肝纤维化大鼠TGF- β 1/Smad 信号通路的影响. 中国实验方剂学杂志 2015; 21: 125-128
 - 47 Hsu SJ, Wang SS, Hsin IF, Lee FY, Huang HC, Huo TI, Lee WS, Lin HC, Lee SD. Green tea polyphenol decreases the severity of portosystemic collaterals and mesenteric angiogenesis in rats with liver cirrhosis. *Clin Sci (Lond)* 2014; 126: 633-644 [PMID: 24063570 DOI: 10.1042/CS20130215]
 - 48 刘腊香, 张冬平, 刘胜勇, 任松, 江涛, 张泽波, 李宏杰, 李学军, 秦如松, 杨志勇. 复方丹参注射液对肝硬化患者门脉微循环及肝门脉血流动力学影响的临床研究. 微循环学杂志 2002; 12: 314
 - 49 王子骥, 徐有青, 卢青, 王颖. 肝损伤模型家兔的微循环障碍山莨菪碱治疗作用的实验研究. 中华传染病杂志 1997; 15: 36-37
 - 50 郝菁华, 石军, 任万华, 韩国庆, 朱菊人, 王万忠, 王书运, 谢英渤. 肝素在慢性乙型肝炎治疗中的应用. 临床肝胆病杂志 2002; 18: 109-110
 - 51 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识. 中国实用内科杂志 2014; 34: 152-162

编辑: 郭鹏 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

