

肝纤维化诱导急性肝损伤耐受的研究进展

郑庆芬, 李建生, 白 丽, 郑素军

郑庆芬, 李建生, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

白丽, 郑素军, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心 北京市 100069

郑素军, 教授, 主任医师, 主要从事肝病相关的临床与基础研究.

基金项目: 北京市科学技术委员会基金资助项目, Nos. Z131107002213019, Z151100004015066.

作者贡献分布: 此文章由郑庆芬与李建生完成写作; 由白丽与郑素军指导修改.

通讯作者: 郑素军, 教授, 主任医师, 100069, 北京市丰台区右外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心. zhengsujun003@126.com
电话: 010-63291007

收稿日期: 2016-04-23

修回日期: 2016-05-11

接受日期: 2016-05-16

在线出版日期: 2016-08-28

Protective effect of liver fibrosis against acute liver injury

Qing-Fen Zheng, Jian-Sheng Li, Li Bai, Su-Jun Zheng

Qing-Fen Zheng, Jian-Sheng Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Li Bai, Su-Jun Zheng, Artificial Liver Center, Beijing Youan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: Beijing Municipal Science and Technology Commission, Nos. Z131107002213019 and Z151100004015066.

Correspondence to: Su-Jun Zheng, Professor, Chief Physician, Artificial Liver Center, Beijing Youan Hospital Affiliated to Capital Medical University, 8 Youwai Xitoutiao, Fengtai District, Beijing 100069, China. zhengsujun003@126.com

Received: 2016-04-23

Revised: 2016-05-11

Accepted: 2016-05-16

Published online: 2016-08-28

Abstract

Liver fibrosis is the excessive accumulation of extracellular matrix proteins in liver tissue. Liver fibrosis as the characteristic change of chronic liver injury has the potential to develop into liver cirrhosis, liver failure and hepatic carcinoma, and is considered a devastating pathologic process. However, recent studies demonstrate that liver fibrosis is not only reversible, but also can protect the liver from acute injury. Currently, the mechanisms of hepatoprotective effect of liver fibrosis have become a hot research area, which include promoted regeneration of the remaining normal liver cells and apoptotic resistance. In the present article, we will review the hepatoprotective effect of liver fibrosis and the underlying molecular mechanisms, aiming to provide a theoretical basis for understanding the pathogenesis of acute-on-chronic liver failure and provide new therapeutic targets for this disease.

Key Words: Liver fibrosis; Tolerance; Acute liver injury

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Zheng QF, Li JS, Bai L, Zheng SJ. Protective effect of liver fibrosis against acute liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(24): 3537-3542 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3537.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3537>

■背景资料

急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)无既往肝病史, 疾病进展迅猛, 病死率极高, 而发生于肝纤维化/肝硬化基础上的慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)的肝损伤相对较轻, 疾病进展相对缓慢, 这一有趣的现象提示大家, 可能存在某种关键机制导致了肝纤维化/肝硬化患者对急性打击的耐受性增强, 目前临床和基础研究均证实肝纤维化对肝损伤存在保护作用.

□同行评议者

党双锁, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

研究前沿

(1)适当的肝纤维化可诱导机体产生对进一步的肝损伤的抵抗作用, 如何调节从而使肝纤维化反应适度是目前急需解决的问题; (2)临床上ACLF患者的肝病基础可以是肝纤维化或肝硬化, 这种纤维化程度不同的慢性肝病在急性打击时, 其肝纤维化诱导的损伤耐受之间是否存在差异; (3)肝纤维化诱导肝损伤耐受的机制尚未完全阐明, 需要进一步研究。

摘要

肝纤维化是肝组织内细胞外基质蛋白的异常积聚, 是各种慢性肝损伤的特征性改变, 有发展成肝硬化、肝衰竭以及肝癌的潜在可能性, 因此被广泛认为是破坏性的病理过程。然而, 相关的研究提示肝纤维化不仅是可逆转的, 而且肝纤维化存在对肝脏损伤的保护作用。目前肝纤维化发挥保护作用的机制也逐渐成为研究热点, 其核心在于促进剩余的正常肝细胞的再生及凋亡抵抗。我们就目前肝纤维化损伤耐受现象及其分子机制研究做一述评, 为临床上阐明慢加急性肝衰竭的发病机制及寻找新的治疗靶点提供理论依据。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝纤维化; 耐受; 急性肝损伤

核心提要: 肝纤维化是肝组织内细胞外基质蛋白的异常积聚, 相关的研究提示肝纤维化不仅是可逆转的, 而且存在对肝脏损伤的保护作用。目前肝纤维化发挥保护作用的机制在于促进剩余的正常肝细胞的再生及凋亡抵抗。

郑庆芬, 李建生, 白丽, 郑素军. 肝纤维化诱导急性肝损伤耐受的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3537-3542
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3537.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3537>

0 引言

肝纤维化是慢性肝损伤的特征性改变, 在慢性损伤的长期刺激下, 细胞外基质蛋白过度积聚, 最终导致肝硬化、肝衰竭及肝癌的发生。肝纤维化目前在临床上被视为有害的病理反应。然而, 近年来的研究显示, 肝纤维化是对损伤刺激的修复反应, 肝纤维化通过促进剩余的正常肝细胞再生及凋亡抵抗发挥肝脏保护效应。随着研究者对肝纤维化诱导急性肝损伤耐受研究的深入, 将为临床上阐明慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)的发病机制及寻找新的治疗方法提供理论依据。

1 肝纤维化的产生及其后果

肝纤维化指肝组织内细胞外基质蛋白(extracellular matrix, ECM)的过多积聚^[1,2]。其主要的病因包括病毒性肝炎、过量饮酒、非酒精性脂肪肝

以及自身免疫性肝病等^[3]。ECM成分包括胶原蛋白(I, III, IV)、纤连蛋白、粗纤维调节素、弹性蛋白、层黏连蛋白、透明质酸以及蛋白聚糖, 在纤维化肝脏中, 胶原蛋白的类型以I型胶原居多^[4]。有研究^[5]认为, 肝脏纤维化进程中ECM的过度积聚包括合成增加以及降解减少。在慢性肝损伤因素的长期刺激下, 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)被激活, 激活的HSC迁移并积聚在肝损伤部位, 分泌大量的ECM^[6-8]。除此之外, HSC还能分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs), 而MMPs能够降解ECM, 另一方面, 基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor metalloproteinase, TIMPs)通过和活化的MMPs形成稳定的复合物来抑制MMPs的活性^[9,10], MMPs的减少主要是由于TIMPs的过表达造成的, 而TIMPs主要由枯否细胞释放^[3]。

病理情况下, 慢性肝损伤的刺激引起ECM的产生和消融之间的平衡被打破, 过多的ECM蛋白的积聚重塑肝脏的结构, 形成纤维瘢痕, 纤维瘢痕重新分割再生的肝细胞形成假小叶, 也就是肝硬化的形成。肝硬化不仅影响肝细胞的功能, 还会导致肝内血流阻力增加, 最终引起肝功能不全和门静脉高压。肝脏结构上的重塑会导致一系列临床症状的出现, 如黄疸、腹水、食道/胃底静脉曲张以及肝性脑病, 还可能会并发肝细胞癌、肝衰竭^[11], 因此临床医生通常把肝纤维化的发生当成一种病理现象。然而, 对损伤部位的修复是器官组织的一个基本的生物学反应, 新生的组织逐渐取代死亡的以及受损的组织, 这一过程对于机体维持生存非常重要^[12], 同样, 肝纤维化也是肝组织对慢性损伤刺激的修复反应, 是肝组织对自身保护的有利因素^[13]。目前, 已经有临床数据证明, 当潜在的病因去除以后, 早中期肝纤维化是可以逆转的^[14]。更重要的是, 研究者发现了肝纤维化损伤耐受现象, 而肝纤维化发挥保护作用的机制也逐渐成为研究热点。

2 肝纤维化诱导的肝损伤耐受现象及其机制

2.1 肝纤维化诱导的肝损伤耐受现象 临床和基础实验均证实肝纤维化对肝损伤存在保护作用。早在2004年, 就有研究发现基线转氨酶水平升高患者对他汀类药物肝毒性的敏感性并不比转氨酶正常者高^[15], 慢性肝损伤的患者能

相关报道

在胆管结扎的小鼠肝脏中观察到肝细胞再生和存活率增加, 肝细胞凋亡减少, 这一保护性现象是通过蛋白激酶(protein kinase, AKT)的激活及细胞外信号调节激酶介导的信号系统实现的, 而AKT的失活能阻断这种损伤保护作用, 其中, 枯否细胞来源的酸性鞘磷脂酶是AKT信号通路激活的关键因素。也有研究表明, I型胶原蛋白对肝细胞凋亡的保护作用可能通过ERK1信号通路实现。

够耐受对乙酰氨基酚的肝损伤, 而同等剂量的对乙酰氨基酚却能使正常人转氨酶升高^[16], 以上两个临床研究均提示慢性肝损伤患者可能存在损伤耐受现象. 也有研究^[17,18]发现, 急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)患者中有激活的HSC, 并且其激活程度与肝脏硬度、肝细胞破坏程度呈正相关, 该研究提示肝纤维化是肝脏对损伤的修复反应. 除了临床试验的支持, 体内动物实验及体外细胞实验同样支持存在肝纤维化所致损伤耐受现象. 胆管结扎之后能够引起肝细胞破坏、HSC的激活以及肝纤维化, 是研究慢性肝损伤常见模型^[19-22]. 局部胆管结扎小鼠模型显示, 和未结扎叶相比, 结扎的肝叶显示出对肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)和Fas诱导的肝细胞凋亡有更好的耐受, 并且能够防止小鼠大出血, 预防肝衰竭的发生^[23]. 暴露于I型胶原的原代鼠肝细胞, 以及硫代乙酰胺或CCl₄诱导的纤维化小鼠模型对Fas诱导的细胞死亡耐受性更好^[24]. CCl₄诱导的纤维化小鼠模型能够抵抗D-GalN/LPS诱导的致死性损伤^[25].

临床上, ALF无既往肝病史, 疾病进展迅猛, 病死率极高^[26,27]; 相较而言, 发生于肝纤维化/肝硬化基础上的ACLF的肝损伤常常相对较轻, 疾病进展相对较缓慢, 因而用于治疗干预或者等待肝移植的窗口期较长^[28-30]. 这一有趣的现象提示我们, 可能存在某种关键机制导致了肝纤维化/肝硬化患者对急性打击的耐受性增强.

2.2 肝纤维化诱导的肝损伤耐受机制

2.2.1 肝细胞的再生及凋亡抵抗:

目前, 有关肝纤维化损伤耐受反应的机制研究很多, 而其核心在于促进剩余的正常肝细胞的再生及凋亡抵抗. 其中重要的影响成分包括ECM及活化的枯否细胞.

ECM作为肝纤维化发生过程中最主要的成分, 其对于细胞生长的作用存在争议, 主要集中在促进细胞生长或死亡两个方面. 目前多数倾向于促进细胞存活及再生. 一些研究认为, 肝细胞损伤修复过程中ECM作用复杂, 在多种类型的细胞中作为维持细胞生长的因素存在. 研究证实, 去除了ECM之后, 人内皮细胞很快进入了程序性细胞死亡^[31], ECM可以通过维持组织结构及细胞黏附的稳定性阻止细胞死亡^[32]. 体外和体内实验也证明, ECM通过整合素介导的机制促

进细胞的存活^[33,34], 整合素相关激酶降低后, 能引起原代鼠肝细胞凋亡增加^[35]. ECM能够影响肝细胞对损伤刺激的敏感性和分化程度^[36]. 胶原蛋白对肝细胞促进黏附及贴壁生长的作用已经被大家熟知, 尤其是肝细胞接种于“三明治”夹心的细胞培养板时这种作用更加明显^[37,38]. 在缺血再灌注损伤时, 抑制MMPs, 也能间接体现出ECM对肝细胞损伤保护的作用^[39]. ECM促进细胞存活的作用在肝癌细胞中同样被证实^[40,41]. 而另外一些研究^[42]却发现在上皮细胞顶端使用ECM能引起细胞不稳定甚至凋亡, 而抗 α 2整合素抗体能够清除ECM引起的上皮细胞的形态学变化和凋亡, 提示ECM的这种作用是通过 α 2整合素实现的.

肝脏中的枯否细胞参与维持肝脏的功能及组织的修复, 是机体防御系统的主要成分^[43,44]. 近年来, 研究者更加关注枯否细胞在体内外对肝损伤的保护作用. 部分肝脏切除后诱导激活的枯否细胞能够降低内毒素导致的肝损伤^[45], 枯否细胞的保护作用在对乙酰氨基酚诱导的肝损伤过程中也有呈现. 在胆管结扎的肝纤维化小鼠模型中, 耗竭枯否细胞后结扎叶对TNF- α 诱导的肝细胞凋亡的敏感性增强, 而再生的肝细胞则明显减少, 从而导致结扎叶的肝脏保护作用消失^[46]. 枯否细胞是ECM重塑过程中重要的调节因素^[47]. 在肝纤维化进展过程中, 枯否细胞能加快纤维化的发生, 然而在纤维化恢复过程中, 枯否细胞能促进ECM的降解, 这一作用主要是通过MMP-13实现的^[48]. 在硫代乙酰胺诱导的肝损伤及随后的肝纤维化模型中, 已经证实存在M1和M2两种极化状态的枯否细胞^[49], M1为经典活化的枯否细胞表型, M2为选择活化的枯否细胞表型, 干扰素- γ 和白介素-4分别促使枯否细胞向M1和M2两种方向活化^[50,51], 但不同极化状态的枯否细胞在肝纤维化损伤耐受现象中所发挥的具体作用并不明确, 这可能是未来的一个研究方向.

2.2.2 分子信号通路:

在胆管结扎的小鼠肝脏中观察到肝细胞再生和存活率增加, 肝细胞凋亡减少, 这一保护性现象是通过蛋白激酶(protein kinase, AKT)的激活及细胞外信号调节激酶介导的信号系统实现的, 而AKT的失活能阻断这种损伤保护作用^[23], 其中, 枯否细胞来源的酸性鞘磷脂酶是AKT信号通路激活的关键因素^[46]. 也有研究^[24]表明, I型胶原蛋白对肝细胞凋亡的保护

创新点
临床上通常把肝纤维化的发生当成一种病理现象. 然而, 肝纤维化是肝组织对慢性损伤刺激的修复反应, 是肝组织对自身保护的有利因素. 目前, 研究者发现了肝纤维化损伤耐受现象.

应用要点

随着研究者对肝纤维化诱导的肝脏保护现象及机制的进一步认知, 将为临床上阐明慢性肝损伤、ACLF的发病机制及寻找新的治疗靶点提供思路 and 依据。

作用可能通过ERK1信号通路实现, 从缺失ERK1小鼠的肝脏中分离出的原代肝细胞, I型胶原蛋白对肝细胞的这种保护作用变得不明显, 磷酸化的ERK1能够使从野生型肝纤维化小鼠肝脏中分离出的肝细胞耐受Fas诱导的细胞死亡, 而缺失ERK1的肝纤维化小鼠却没有这种保护作用。

3 问题及展望

目前, 随着对肝纤维化损伤耐受现象及机制的研究进展, 研究者逐渐认识到肝纤维化对损伤保护作用的重要性及普遍性。但目前仍存在一些问题: (1)肝纤维化引起的病理后果与肝损伤保护作用的平衡问题: 适当的肝纤维化可诱导机体产生对进一步的肝损伤的抵抗作用, 而过度纤维化则导致门脉高压、肝细胞血供障碍, 加重肝损伤。如何调节从而使肝纤维化反应适度是目前急需解决的问题; (2)临床上ACLF患者的肝病基础可以是肝纤维化或肝硬化, 这种纤维化程度不同的慢性肝病在急性打击时, 其肝纤维化诱导的损伤耐受之间是否存在差异, 以及与预后的相关性也需要研究; (3)肝纤维化诱导肝损伤耐受的机制尚未完全阐明, 需要进一步从免疫、分子生物学、宿主等方向进一步研究。

4 结论

随着研究者对肝纤维化诱导的肝脏保护现象及机制的进一步认知, 将为临床上阐明慢性肝损伤、ACLF的发病机制及寻找新的治疗靶点提供思路 and 依据。

5 参考文献

- 1 Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S38-S53 [PMID: 12591185]
- 2 Su TH, Kao JH, Liu CJ. Molecular mechanism and treatment of viral hepatitis-related liver fibrosis. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 10578-10604 [PMID: 24927147 DOI: 10.3390/ijms150610578]
- 3 Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5442-5460 [PMID: 24833875 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5442]
- 4 Zender L, Hütker S, Mundt B, Waltemathe M, Klein C, Trautwein C, Malek NP, Manns MP, Kühnel F, Kubicka S. NFkappaB-mediated upregulation of bcl-xl restrains TRAIL-mediated apoptosis in murine viral hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 280-288 [PMID: 15660391 DOI: 10.1002/hep.20566]
- 5 Arthur MJ. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis. *Am J Physiol*

- Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G245-G249 [PMID: 10915630]
- 6 Marra F. Hepatic stellate cells and the regulation of liver inflammation. *J Hepatol* 1999; 31: 1120-1130 [PMID: 10604588]
- 7 Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 311-335 [PMID: 11586463 DOI: 10.1055/s-2001-17550]
- 8 Gäbele E, Brenner DA, Rippe RA. Liver fibrosis: signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell. *Front Biosci* 2003; 8: d69-d77 [PMID: 12456323]
- 9 Arpino V, Brock M, Gill SE. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. *Matrix Biol* 2015; 44-46: 247-254 [PMID: 25805621 DOI: 10.1016/j.matbio.2015.03.005]
- 10 Ramirez Correa GA, Zacchigna S, Arsic N, Zentilin L, Salvi A, Sinagra G, Giacca M. Potent inhibition of arterial intimal hyperplasia by TIMP1 gene transfer using AAV vectors. *Mol Ther* 2004; 9: 876-884 [PMID: 15194054 DOI: 10.1016/j.yimthe.2004.02.020]
- 11 Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646-1654 [PMID: 15084697 DOI: 10.1056/NEJMra035021]
- 12 Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 583-594 [PMID: 15286725 DOI: 10.1038/nri1412]
- 13 Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 181-194 [PMID: 24566915 DOI: 10.1038/nri3623]
- 14 Ellis EL, Mann DA. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol* 2012; 56: 1171-1180 [PMID: 22245903 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.09.024]
- 15 Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 126: 1287-1292 [PMID: 15131789]
- 16 Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 87-93 [PMID: 16820551 DOI: 10.1001/jama.296.1.87]
- 17 He Y, Jin L, Wang J, Yan Z, Chen T, Zhao Y. Mechanisms of fibrosis in acute liver failure. *Liver Int* 2015; 35: 1877-1885 [PMID: 25388426 DOI: 10.1111/liv.12731]
- 18 Dechêne A, Sowa JP, Gieseler RK, Jochum C, Bechmann LP, El Fouly A, Schlattjan M, Saner F, Baba HA, Paul A, Dries V, Odenthal M, Gerken G, Friedman SL, Canbay A. Acute liver failure is associated with elevated liver stiffness and hepatic stellate cell activation. *Hepatology* 2010; 52: 1008-1016 [PMID: 20684020 DOI: 10.1002/hep.23754]
- 19 Chen Q, Chen L, Kong D, Shao J, Wu L, Zheng S. Dihydroartemisinin alleviates bile duct ligation-induced liver fibrosis and hepatic stellate cell activation by interfering with the PDGF-βR/ERK signaling pathway. *Int Immunopharmacol* 2016; 34: 250-258 [PMID: 27038258 DOI: 10.1016/

- j.intimp.2016.03.011]
- 20 Hou F, Liu R, Liu X, Cui L, Wen Y, Yan S, Yin C. Attenuation of liver fibrosis by herbal compound 861 via upregulation of BMP-7/Smad signaling in the bile duct ligation model rat. *Mol Med Rep* 2016; 13: 4335-4342 [PMID: 27035233 DOI: 10.3892/mmr.2016.5071]
 - 21 Constandinou C, Henderson N, Iredale JP. Modeling liver fibrosis in rodents. *Methods Mol Med* 2005; 117: 237-250 [PMID: 16118456 DOI: 10.1385/1-59259-940-0: 237]
 - 22 Tsukamoto H, Matsuoka M, French SW. Experimental models of hepatic fibrosis: a review. *Semin Liver Dis* 1990; 10: 56-65 [PMID: 2110685 DOI: 10.1055/s-2008-1040457]
 - 23 Osawa Y, Hannun YA, Proia RL, Brenner DA. Roles of AKT and sphingosine kinase in the antiapoptotic effects of bile duct ligation in mouse liver. *Hepatology* 2005; 42: 1320-1328 [PMID: 16317686 DOI: 10.1002/hep.20967]
 - 24 Bourbonnais E, Raymond VA, Ethier C, Nguyen BN, El-Leil MS, Meloche S, Bilodeau M. Liver fibrosis protects mice from acute hepatocellular injury. *Gastroenterology* 2012; 142: 130-139.e4 [PMID: 21945831 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.033]
 - 25 白丽, 孔明, 张晓慧, 丁美, 郑素军, 陈煜, 段钟平. 肝纤维化能够保护小鼠抵抗D-GalN/LPS诱导的致死性损伤. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1998-2002
 - 26 Wu Z, Han M, Chen T, Yan W, Ning Q. Acute liver failure: mechanisms of immune-mediated liver injury. *Liver Int* 2010; 30: 782-794 [PMID: 20492514 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02262.x]
 - 27 Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179-1197 [PMID: 15841455 DOI: 10.1002/hep.20703]
 - 28 Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376: 190-201 [PMID: 20638564 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60274-7]
 - 29 Bernal W, Lee WM, Wendon J, Larsen FS, Williams R. Acute liver failure: A curable disease by 2024? *J Hepatol* 2015; 62: S112-S120 [PMID: 25920080 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.016]
 - 30 Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, Chawla YK, Dokmeci AK, Garg H, Ghazinyan H, Hamid S, Kim DJ, Komolmit P, Lata S, Lee GH, Lesmana LA, Mahtab M, Maiwall R, Moreau R, Ning Q, Pamecha V, Payawal DA, Rastogi A, Rahman S, Rela M, Saraya A, Samuel D, Saraswat V, Shah S, Shiha G, Sharma BC, Sharma MK, Sharma K, Butt AS, Tan SS, Vashishtha C, Wani ZA, Yuen MF, Yokosuka O. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014; 8: 453-471 [PMID: 26202751 DOI: 10.1007/s12072-014-9580-2]
 - 31 Meredith JE, Fazeli B, Schwartz MA. The extracellular matrix as a cell survival factor. *Mol Biol Cell* 1993; 4: 953-961 [PMID: 8257797]
 - 32 Kong J, Ringer DP. Quantitative analysis of changes in cell proliferation and apoptosis during preneoplastic and neoplastic stages of hepatocarcinogenesis in rat. *Cancer Lett* 1996; 105: 241-248 [PMID: 8697450]
 - 33 Pinkse GG, Voorhoeve MP, Noteborn M, Terpstra OT, Bruijn JA, De Heer E. Hepatocyte survival depends on beta1-integrin-mediated attachment of hepatocytes to hepatic extracellular matrix. *Liver Int* 2004; 24: 218-226 [PMID: 15189273 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2004.0914.x]
 - 34 Kumaran V, Joseph B, Benten D, Gupta S. Integrin and extracellular matrix interactions regulate engraftment of transplanted hepatocytes in the rat liver. *Gastroenterology* 2005; 129: 1643-1653 [PMID: 16285962 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.006]
 - 35 Gkretsi V, Mars WM, Bowen WC, Barua L, Yang Y, Guo L, St-Arnaud R, Dedhar S, Wu C, Michalopoulos GK. Loss of integrin linked kinase from mouse hepatocytes in vitro and in vivo results in apoptosis and hepatitis. *Hepatology* 2007; 45: 1025-1034 [PMID: 17385211 DOI: 10.1002/hep.21540]
 - 36 Godoy P, Hengstler JG, Ilkavets I, Meyer C, Bachmann A, Müller A, Tuschl G, Mueller SO, Dooley S. Extracellular matrix modulates sensitivity of hepatocytes to fibroblastoid dedifferentiation and transforming growth factor beta-induced apoptosis. *Hepatology* 2009; 49: 2031-2043 [PMID: 19274752 DOI: 10.1002/hep.22880]
 - 37 Hansen LK, Wilhelm J, Fassett JT. Regulation of hepatocyte cell cycle progression and differentiation by type I collagen structure. *Curr Top Dev Biol* 2006; 72: 205-236 [PMID: 16564336 DOI: 10.1016/S0070-2153(05)72004-4]
 - 38 Berthiaume F, Moghe PV, Toner M, Yarmush ML. Effect of extracellular matrix topology on cell structure, function, and physiological responsiveness: hepatocytes cultured in a sandwich configuration. *FASEB J* 1996; 10: 1471-1484 [PMID: 8940293]
 - 39 Defamie V, Laurens M, Patrono D, Devel L, Brault A, Saint-Paul MC, Yiotakis A, Barbry P, Gugenheim J, Crenesse D, Dive V, Huet PM, Mari B. Matrix metalloproteinase inhibition protects rat livers from prolonged cold ischemia-warm reperfusion injury. *Hepatology* 2008; 47: 177-185 [PMID: 18008367 DOI: 10.1002/hep.21929]
 - 40 Hsu SL, Cheng CC, Shi YR, Chiang CW. Proteolysis of integrin alpha5 and beta1 subunits involved in retinoic acid-induced apoptosis in human hepatoma Hep3B cells. *Cancer Lett* 2001; 167: 193-204 [PMID: 11369141]
 - 41 Schaefer KL, Wada K, Takahashi H, Matsushashi N, Ohnishi S, Wolfe MM, Turner JR, Nakajima A, Borkan SC, Saubermann LJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibition prevents adhesion to the extracellular matrix and induces anoikis in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res* 2005; 65: 2251-2259 [PMID: 15781638 DOI: 10.1158/0008-5472.can-04-3037]
 - 42 Tang MJ, Hu JJ, Lin HH, Chiu WT, Jiang ST. Collagen gel overlay induces apoptosis of polarized cells in cultures: disoriented cell death. *Am J Physiol* 1998; 275: C921-C931 [PMID: 9755045]
 - 43 Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity* 2010; 32: 593-604 [PMID: 20510870 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.007]
 - 44 Stauffer JK, Scarzello AJ, Jiang Q, Wilttrout RH. Chronic inflammation, immune escape, and oncogenesis in the liver: a unique neighborhood for novel intersections. *Hepatology* 2012; 56: 1567-1574 [PMID: 22378061 DOI: 10.1002/hep.25674]
 - 45 Prins HA, Meijer C, Boelens PG, Diks J, Holtz

■名词解释

肝纤维化: 指肝组织内细胞外基质蛋白的过多积聚。

□ 同行评价

本文综述了肝纤维化的产生、肝纤维化诱导肝损伤耐受及其机制等方面, 条理清楚, 论述简明, 提出新的研究热点和发展方向, 有一定的新意。

- R, Masson S, Daveau M, Meijer S, Scotté M, van Leeuwen PA. Kupffer cell-depleted rats have a diminished acute-phase response following major liver resection. *Shock* 2004; 21: 561-565 [PMID: 15167686]
- 46 Osawa Y, Seki E, Adachi M, Suetsugu A, Ito H, Moriwaki H, Seishima M, Nagaki M. Role of acid sphingomyelinase of Kupffer cells in cholestatic liver injury in mice. *Hepatology* 2010; 51: 237-245 [PMID: 19821528 DOI: 10.1002/hep.23262]
- 47 Duffield JS, Forbes SJ, Constandinou CM, Clay S, Partolina M, Vuthoori S, Wu S, Lang R, Iredale JP. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J Clin Invest* 2005; 115: 56-65 [PMID: 15630444 DOI: 10.1172/JCI22675]
- 48 Fallowfield JA, Mizuno M, Kendall TJ, Constandinou CM, Benyon RC, Duffield JS, Iredale JP. Scar-associated macrophages are a major source of hepatic matrix metalloproteinase-13 and facilitate the resolution of murine hepatic fibrosis. *J Immunol* 2007; 178: 5288-5295 [PMID: 17404313]
- 49 Wijesundera KK, Junianto V, Golbar HM, Fujisawa K, Tanaka M, Ichikawa C, Izawa T, Kuwamura M, Yamate J. Expressions of Iba1 and galectin-3 (Gal-3) in thioacetamide (TAA)-induced acute rat liver lesions. *Exp Toxicol Pathol* 2013; 65: 799-808 [PMID: 23265716 DOI: 10.1016/j.etp.2012.11.006]
- 50 Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol* 2010; 11: 889-896 [PMID: 20856220 DOI: 10.1038/ni.1937]
- 51 Sica A, Invernizzi P, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization in liver homeostasis and pathology. *Hepatology* 2014; 59: 2034-2042 [PMID: 24115204 DOI: 10.1002/hep.26754]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



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

