

基于肝窦内皮细胞信号传导的肝纤维化研究概况

黎桂玉, 王玉珏, 赵铁建, 彭岳

黎桂玉, 广西中医药大学研究生学院 广西壮族自治区
南宁市 530200

王玉珏, 广西中医药大学第一附属医院 广西壮族自治区
南宁市 530023

赵铁建, 彭岳, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室
广西壮族自治区南宁市 530200

赵铁建, 教授, 主要从事中医药、民族药对肝纤维化的逆转机制
及应用与实验动物模型的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81460628, 81403189;
广西研究生教育创新计划基金资助项目, No. JGY2014082; 广西
中医药大学研究生教育创新计划资助项目, No. YJS201643.

作者贡献分布: 本文由黎桂玉综述及论文写作; 赵铁建、彭岳
及王玉珏收集、整理文献并论文审核。

通讯作者: 赵铁建, 教授, 530200, 广西壮族自治区五合大道
13号, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室。
ztj-nanning@163.com
电话: 0771-2214279

收稿日期: 2016-04-28

修回日期: 2016-05-19

接受日期: 2016-05-31

在线出版日期: 2016-10-08

Signaling pathways related to role of hepatic sinusoidal endothelial cells in liver fibrosis

Gui-Yu Li, Yu-Jue Wang, Tie-Jian Zhao, Yue Peng

Gui-Yu Li, Graduate School, Guangxi University of
Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi
Zhuang Autonomous Region, China

Yu-Jue Wang, the First Affiliated Hospital of Guangxi
University of Traditional Chinese Medicine, Nanning
530023, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Tie-Jian Zhao, Yue Peng, Department of Physiology,
School of Basic Medicine, Guangxi University of Traditional
Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi Zhuang

Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of
China, Nos. 81460628 and 81403189; Innovation Project of
Guangxi Graduate Education, No. JGY2014082; Innovation
Project of Graduate Education of Guangxi University of
Traditional Chinese Medicine, No. YJS201643.

Correspondence to: Tie-Jian Zhao, Professor, Department
of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi
University of Traditional Chinese Medicine, 13 Wuhe
Avenue, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous
Region, China. ztj-nanning@163.com

Received: 2016-04-28

Revised: 2016-05-19

Accepted: 2016-05-31

Published online: 2016-10-08

Abstract

Liver fibrosis is the pathological preprocess of liver cirrhosis or liver cancer progressing from chronic liver disease. Hepatic sinusoidal endothelial cells (HSECs) are involved in the formation and development of liver fibrosis through multiple signaling pathways. In this paper, we summarize and elaborate these signaling pathways including Rho-GTPase, CXCR7-Id1/FGFR1-CXCR4, VEGFR-2/p38 mitogen-activated protein kinases (MAPK), MAPK, and TLRs. Based on these signaling pathways, we put forward new ideas for the prevention and treatment of liver fibrosis.

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

Key Words: Hepatic sinusoidal endothelial cells; Signaling pathway; Liver fibrosis

Li GY, Wang YJ, Zhao TJ, Peng Y. Signaling pathways related to role of hepatic sinusoidal endothelial cells in liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(28):

背景资料

肝窦内皮细胞是构成肝窦最主要的细胞, 其特有的窗孔结构, 使物质能从血液进入肝实质并在两者间自由交换。肝窦内皮细胞与其他内皮细胞不同, 他没有基底膜结构, 这些独特的结构使得其在肝纤维化形成发展中发挥重要作用。

同行评议者

陈良, 主任医师, 上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心

■ 研究前沿

关于肝细胞对肝纤维化形成的作用机制, 以往研究都集中于肝星状细胞, 对肝窦内皮细胞研究较少, 近年来随着肝窦内皮细胞结构及功能不断的明晰, 对肝窦内皮细胞参与肝纤维化形成过程方面的研究日渐增多。

3933-3939 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3933.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.3933>

摘要

肝纤维化是慢性肝病发展为肝硬化或肝癌的前期病理过程, 它的形成与肝脏长期遭受各种肝毒性刺激密不可分。肝窦内皮细胞对肝纤维化形成起到重要作用, 该细胞具有窗孔结构, 能调控物质在血液和肝实质之间的交换。肝窦内皮细胞(hepatic sinusoidal endothelial cells, HSEC)通过多种信号传导通路参与肝纤维化的形成及发展。本文总结并评述近年来HSEC参与肝纤维化形成发展的几种信号通路: Rho-GTPase、CXCR7-Id1/FGFR1-CXCR4、VEGFR-2/p38丝裂原激活蛋白类激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、MAPK、TLRs等信号传导通路的相关研究, 这些信号通路有的是相互影响、级联递联的, 而众多通路之中, MAPK信号通路影响范围最广。了解HSEC参与肝纤维化的信号传导通路, 才能对肝纤维化疾病及基于HSEC的研究做更深入的探索。本研究能为肝纤维化的治疗提供新的思路。

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

关键词: 肝窦内皮细胞; 信号通路; 肝纤维化

核心提要: 肝窦内皮细胞参与肝纤维化的形成发展, 对其中机制的研究以往局限于从细胞水平上探讨, 本文总结并评述了肝窦内皮细胞从信号传导通路上参与肝纤维化形成过程, 为肝纤维化的逆转及基于该细胞的研究提供重要参考。

黎桂玉, 王玉珏, 赵铁建, 彭岳. 基于肝窦内皮细胞信号传导的肝纤维化研究概况. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 3933-3939 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3933.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.3933>

0 引言

肝纤维化是指化学毒物、病毒、炎症、免疫性肝损伤等因素长期慢性刺激肝脏, 致使以胶原为主的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)生成和降解失衡, ECM生成过度并沉积在肝内^[1]。肝纤维化是一种伴随异常增生和纤维瘢痕组织积累的病理过程^[2]。肝纤维化疾病

占发达国家总死亡数的45%^[3], 在发展中国家这个比例可能更高。因此, 研究肝纤维化疾病的发病机制成为国内外研究的热点。肝窦内皮细胞(hepatic sinusoidal endothelial cells, HSEC)是构成肝窦最主要的细胞, 主要构成肝窦的窗孔, 该窗孔直径达50-200 nm, 甚至还有比50 nm直径更小的窗孔^[4], 调控肝实质与血液间细胞和分子的自由交换^[5,6], HSEC是导致肝纤维化形成发展重要细胞之一^[7]。HSEC表型的改变与肝纤维化的形成密切相关^[8]。肝硬化发生时, HSEC的损伤致使内皮素-1(endothelin, ET-1)增加及一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性降低。而HSEC的重建减少肝纤维化和 α 平滑肌肌动蛋白的表达^[9]。HSEC通过多条信号通路如Rho-GTPase、CXCR7-Id1/FGFR1-CXCR4、VEGFR-2/p38丝裂原激活蛋白类激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、MAPK、TLRs等, 参与肝纤维化的形成发展。本文对HSEC参与肝纤维化的信号传导通路进行总结综述, 为临床肝纤维化的治疗及基于该细胞的研究提供参考。

1 HSEC通过Rho-GTPase信号通路参与肝纤维化形成

Rho-GTPase^[10-13]是Ras超家族中的一员, 人类Rho-GTPase包括20种, 其中研究较清楚的是RhoA、Rac1和Cdc42。Rho-GTPase在真核细胞中参与细胞骨架的调节、细胞增殖、基因调控等过程, Rho-GTPase作为分子开关调控众多信号通路并广泛控制细胞的进程。Rho-GTPase的下游效应蛋白包括p21活化激酶(p21-activated kinase, PAK)、Rho-激酶(Rho-kinase, ROCK)、PKN以及MRCK等, PAK可通过MAPK信号通路参与细胞转录、增殖、凋亡及细胞周期进程等。Rho-GTPase能被诸多外源性信号如炎症细胞因子、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-1(interleukin, IL-1)等激活^[14], 进而激活下游效应蛋白ROCK, 通过肌球蛋白轻链磷酸酯酶(myosin light-chain phosphatase, MLCP)、肌球蛋白轻链(myosin light-chain II, MLC2)磷酸化以及黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)等信号途径^[15], 影响HSEC的分泌功能和微观结构。张爱龙等^[16,17]研究发现在肝纤维化时, HSEC通过结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)

诱导ECM的生成,使ColIV、LN分泌增加,基底膜形成,肝窦窗孔减少,肝内微循环障碍,此过程称为“肝窦毛细血管瘤化”。在该过程中Rho A、ROCK、CTGF和p-膜联蛋白的表达水平明显升高,这提示Rho A可能通过上调CTGF和p-膜联蛋白调控HSEC窗孔、基底膜等表型转变过程。

Rho-GTPase调控分子开关的作用是通过GTP和GDP互相结合实现的^[14]。RhoGDI2是小G蛋白GDP的解离抑制因子,控制着Rho-GTPase的周期,调节Rho蛋白的稳定性及活性^[18]。劳远翔^[19]研究发现在肝窦毛细血管瘤化动物模型中,RhoGDI2蛋白下调,下调的RhoGDI2能激活NADPH氧化酶亚基Rac1,唤醒NADPH氧化酶,激活肌成纤维细胞,诱导肝细胞凋亡^[20],并可能通过影响HSEC的分泌功能和结构,致使肝窦毛细血管瘤化的形成。

HSEC可以通过Rho-GTPase信号通路,上调CTGF、p-膜联蛋白或下调RhoGDI2蛋白表达等,使HSEC的分泌功能和微观结构发生变化,HSEC窗孔数减少及基底膜形成,该现象或许和Rho-GTPase调节肌动蛋白细胞骨架,发动并继续HSEC表型转变的过程有关。HSEC表型转变以及肝窦毛细血管瘤化的持续发展将导致肝纤维化的形成。总之,肝纤维化的防治可从寻找干预Rho-GTPase信号通路某一作用靶点的新方法,阻止或修复HSEC的表型转变,改善肝脏微循环和肝窦毛细血管瘤化作为切入点进行深入研究。

2 HSEC通过CXCR7-Id1/FGFR1-CXCR4信号通路影响肝纤维化形成

肝窦的促纤维化转变是由HSEC上的受体蛋白趋化因子受体CXCR7和CXCR4差异性表达形成的。CXCR7和CXCR4属于G蛋白偶联受体大家族,能与趋化因子又称基质细胞衍生因子-1 α (stromal derived factor-1 α , SDF-1 α)CXCL12特异性结合,在促肿瘤生成中发挥重要作用^[21-23]。CXCR4可在HSEC以外的细胞如造血细胞和血管细胞中广泛表达,调节血管生成和造血,而CXCR7的表达则主要局限于HSEC,在血管形成和肿瘤新生血管生成中发挥关键作用^[24]。CXCR7不仅可调节血管内皮生长因子A的表达并激活MAPK信号通路^[25],还可扰乱内皮细胞稳态,导致血管内平衡及血管功能紊乱^[26]。

Huebert等^[27]通过CCl₄注射和胆总管结扎诱导肝脏慢性损伤后,HSEC的成纤维细胞生长因子受体1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)信号抵消CXCR7依赖的促再生反应并增强CXCR4表达。CXCR4比CXCR7表达增强的优势转变HSEC的血管生成反应。而诱导窦内皮细胞的FGFR1或CXCR4基因特异性缺失可修复促再生通路,并阻断FGFR1介导血管生成因子的破坏。同样的,选择性激活肝窦内皮细胞CXCR7可阻断肝纤维化形成。因此,研究证明肝损伤后,在肝血窦中促再生的CXCR7-Id1阻断促纤维化的FGFR1-CXCR4血管通路,平衡再生和肝纤维化。

Ding等^[24]通过重复注射40%CCl₄油溶液并予小鼠胆道结扎建立慢性肝损伤(肝纤维化)模型。重复注射CCl₄后,与对照组(单纯性CXCR7水平不足)相比,CXCR7基因敲除小鼠的 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和I型胶原水平上增。而予该小鼠腹腔内注射CXCR7选择性激动剂TC14102后,在对照组中上述两种蛋白的表达水平下降,而CXCR7基因敲除小鼠则变化不明显。研究提示慢性肝损伤阻断CXCR7-Id1信号通路,上调CXCR4表达水平,从而使肝脏再生向促肝纤维化转变。在胆管结扎术后发现FGF-2的受体FGFR1表达水平上调,FGFR1的激活伴随MAPK的磷酸化,表明在HSEC中,FGFR1介导MAPK的激活,导致在促血管生成成为主的肝脏自我修复期间,以CXCR4占主要作用的促纤维化转变。同时,在FGFR1基因敲除小鼠HSEC中,胶原沉积减少,SMA和MAPK的激活以及对CXCR7的抑制均减弱。FGF-2能诱导CXCR4 mRNA及其蛋白表达,抑制CXCR7表达,从而阻断转录因子Id1介导的促血管生成信号途径,促进肝纤维化形成。FGF-2能诱导CXCR4 mRNA及其蛋白表达,抑制CXCR7表达,从而阻断转录因子Id1介导的促血管生成信号途径,促进肝纤维化形成。

可见在急性肝损伤时,HSEC通过激活CXCR7-Id1信号通路,刺激促血管生成信号,调节肝脏再生、修复,保护肝脏,抑制肝纤维化的形成。当肝脏长期遭受慢性损伤,刺激HSEC抑制CXCR7-Id1信号生成,激活FGFR1-CXCR4信号通路,促进肝纤维化的形成。激活CXCR7-Id1信号通路并阻断FGFR1-CXCR4信

□ 相关报道
近年来,相关研究报道肝窦内皮细胞通过多条信号通路参与肝纤维化形成,这些信号通路包括:Rho-GTPase、CXCR7-Id1/FGFR1-CXCR4、VEGFR-2/p38丝裂原激活蛋白类激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、MAPK、TLRs及NO等信号通路。

创新盘点

本文总结并评述了肝窦内皮细胞参与肝纤维化形成的多条信号通路, 其中有的信号通路之间是相互影响、级级递联的, 而众多通路之中, MAPK信号通路影响范围最广。

号通路可能成为临床上肝纤维化防治的一种新方法。

3 HSEC通过VEGFR-2/p38 MAPK信号参与肝纤维化的形成

Ding等^[28]研究发现HSEC的差异激活启动发散的促血管生成因子信号, 如Wnt2、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等, 进而激活HSEC的转录因子、分化抑制因子1(inhibitor of DNA binding 1, Id1), 促使肝脏修复。Wnt2是HSEC的一种自分泌生长因子, 通过激活VEGF信号通路发挥作用^[29]。Id1可调控血管内皮细胞的增殖及迁移, 他和血管内皮生长因子VEGF共同参与血管内皮的损伤修复。然而, 促血管生成因子是把双刃剑, 当肝脏遭受急性损伤时, 他可激发肝脏再生修复, 而在慢性肝损伤时, 他主要促进肝纤维化的形成^[30,31]。

Rowe等^[32]研究发现HSEC介导慢性肝病病毒的复制, 其机制为通过产生骨形态发生蛋白4(bone morphogenetic protein 4, BMP4)增强慢性肝病病毒复制。在正常肝脏, VEGF受体VEGFR-2(VEGF receptor-2, VEGFR-2)是被激活的, BMP4则是受抑制的; 然而在慢性肝病(慢性病毒性丙型肝炎和酒精性肝炎)中, BMP4表达增加, 降低HSEC的VEGFR-2活性, BMP4表达随之增加, VEGF可通过其受体VEGFR-2活化p38 MAPK信号通路途径抑制BMP4的表达, 从而减弱肝脏病毒复制, 减轻或阻止受损肝组织的纤维化转变。

由此可知, HSEC可通过旁分泌的方式抑制VEGFR-2/p38 MAPK信号通路, 产生大量的BMP4介导慢性肝病病毒复制, 长期刺激受损肝脏, 导致肝纤维化的形成。促血管生成信号平衡肝再生修复和肝纤维化, 解除HSEC对VEGFR-2/p38 MAPK信号通路的抑制将对肝纤维化的逆转有积极作用。

4 HSEC通过MAPK信号通路调控肝纤维化形成

MAPK作为一种信号调节器影响着众多细胞的功能, 如细胞分化、迁移和基因表达等, MAPK主要包括ERK1/2、JNK、p38和ERK5这4类^[33]。

劳远翔^[19]研究发现在肝窦毛细血管化时, S100a9和S100a8表达下调, S100a9与MAPK和核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)的磷酸

化密切相关, 减少或抑制S100a9的表达引起MAPK和核因子NF-κB的磷酸化减少^[34], 从而影响HSEC结构和分泌功能的变化, 导致肝窦毛细血管化。该研究证实MAPK信号通路与HSEC表型转变关系密切, 参与肝窦毛细血管化的形成。Yeligar等^[35]研究发现从酒精性肝损伤大鼠模型分离的HSEC中存在高表达的趋化因子RANTES, HSEC通过激活p38 MAPK信号活化核因子NF-κB, NF-κB激活缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor 1α, HIF-1α), HIF-1α能与RANTES的启动子*HRE-1*结合, 进而调节肝脏趋化因子RANTES的表达; HSEC还可通过激活MAPK-JNK信号, 活化Jun和RANTES启动子*AP-1*结合, 调控肝脏趋化因子RANTES的表达, 促进单核细胞浸润和多形核中性粒细胞, 记忆T、B细胞通过肝窦从血液循环进入肝脏, 激活肝细胞和非实质细胞引起炎症和肝损伤。

MEK-ERK信号通路调控CXCR4的表达。Huang等^[36]在培养基中加入10%的胎牛血清、5 μmol/L左旋谷酰胺和25 μmol/L HEPES缓冲液培养卵巢肿瘤细胞株HeyA8贴壁细胞, 将上述细胞加入0.25%的胰蛋白酶EDTA分离缓冲, 培养出一个96孔板中每球体有50000个细胞的三维球体, 利用CXCR4蛋白及其mRNA转录在肿瘤细胞表面高度表达得到高水平CXCR4, 往贴壁细胞中加入不同剂量的MEK-ERK抑制剂U0126孵育48-72 h, 发现CXCR4表达增高, 并有剂量依赖性。而磷酸化ERK水平也显示出以剂量依赖的方式降低ERK活性, 在U0126剂量为5 μmol/L时ERK活性保持不变。磷酸化的ERK与CXCR4表达密切相关, 低磷酸化ERK水平呈现高表达CXCR4。MAPK不仅能调控窦内皮细胞CXCR4的表达, 还能阻断CXCR7的抑制^[37], 激活CXCR4/CXCR7信号通路, 促进肝纤维化形成。ERK还能激活黏着斑激酶FAK^[38], 活化的FAK对HSEC表型和功能改变有重要作用, 影响肝纤维化的形成^[39]。

总之, MAPK信号对众多细胞的分化迁移、基因表达等起到重要重要作用, 并能通过激活多种信号途径参与肝纤维化的形成发展。研究已证实其影响HSEC结构和分泌功能, 但其中的机制尚不十分明确。HSEC亦可通过激活MAPK信号通路, 参与肝纤维化的形成。因此, 在肝纤维化形成发展中, HSEC和MAPK是相

互影响互为作用的。

5 HSEC通过TLRs信号通路影响肝纤维化形成

活化Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)信号通路引起促炎性因子释放, 激活促炎性信号催化级联, 引起肝脏炎症及免疫效应, 可影响肝纤维化的形成^[40]。HSEC具有强大的免疫功能^[41], 能分泌转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)^[42], 调控T细胞活化^[43]。Liu等^[44]研究发现HSEC参与肝脏免疫反应。TLR1/2配体P3C(palmitoyl-3-cysteine-serine-lysine-4, P3C)刺激HSEC的抗原递呈功能成熟, 进而激活病毒特性CD8⁺ T细胞, HSEC通过分泌可溶性介质如IL-12, 并抑制程序性死亡配体的表达, 促进T细胞的增殖和活化, T细胞可调控免疫反应^[45], 引起肝脏特异性耐受和自身免疫性反应。降低HSEC介导的免疫抑制, 促进肝脏免疫反应, 能减少慢性病毒性肝病和肝癌的发生。HSEC还可通过TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路调控肝脏免疫反应。路彦涛^[46]研究发现肝窦内皮细胞C型凝集素分子使TLR4定位在巨噬细胞表面, 增加其接头分子MyD88表达, 调节NF- κ B信号通路及免疫反应分子的表达。

HSEC可通过TLRs信号如TLR1/2/IL-12和TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路调控肝脏免疫效应, 参与肝纤维化的形成。目前对HSEC通过TLRs信号传导参与肝纤维化的研究较以往稍有增多, 研究HSEC内TLRs信号通路对肝纤维化的影响将可能成为下一个研究的热点。

此外, HSEC可通过介导NO依赖途径影响肝纤维化的发展^[47]。增加NOS的表达引起肝窦毛细血管化, 但其中的机制尚不明确^[48]。据文献报道^[49], Rho的激活导致HSEC内一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)mRNA及其蛋白减少, 而使用Rho抑制剂则得到相反的结果, 表明eNOS的表达和激活与Rho信号通路密切相关。

6 结论

以往研究对肝纤维化的研究主要集中于肝星状细胞, 而近年来更多的研究者聚焦于HSEC对肝纤维化形成发展的作用。越来越多的证据表明HSEC表型的异常如失窗孔化、连续性基底膜的形成等, 对肝纤维化的形成发展起到至关重要的作用^[50,51]。环境压力、炎症因子、

生长因子等可刺激HSEC, 激活多种信号如Rho-GTPase、CXCR7-Id1/FGFR1-CXCR4、VEGFR-2/p38 MAPK、TLRs等信号通路, 促使HSEC的微型结构和分泌功能改变, 肝内再生修复和肝纤维化的失衡, 病毒感染复制增强等, 致使肝纤维化形成。然而肝纤维化的形成过程是非常复杂的, HSEC参与肝纤维化形成的信号传导通路远不仅局限于本研究所呈述的, 更多的信号传导通路需要我们研究者去挖掘。

肝纤维化是慢性肝病和肝硬化、肝癌的过渡, 肝纤维化的逆转对临床上肝硬化、肝癌的防治起到积极的作用。通过抑制HSEC细胞损伤及凋亡, 保护肝窦结构的完整可有效治疗急性肝衰竭^[52]。本研究通过对HSEC参与肝纤维化的多种信号传导通路从分子水平上进行阐述研究, 这些信号传导通路通过HSEC调控肝纤维化的形成发展, 肝纤维化的防治可从这些信号通路为切入点进行深入研究。期待更多治疗肝纤维化新策略、新方法的诞生。

7 参考文献

- Arriazu E, Ruiz de Galarreta M, Cubero FJ, Varela-Rey M, Pérez de Obanos MP, Leung TM, Lopategi A, Benedicto A, Abraham-Enachescu I, Nieto N. Extracellular matrix and liver disease. *Antioxid Redox Signal* 2014; 21: 1078-1097 [PMID: 24219114 DOI: 10.1089/ars.2013.5697]
- Ahmad A, Ahmad R. Understanding the mechanism of hepatic fibrosis and potential therapeutic approaches. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 18: 155-167 [PMID: 22626794 DOI: 10.4103/1319-3767.96445]
- Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199-210 [PMID: 18161745]
- Mönkemöller V, Øie C, Hübner W, Huser T, McCourt P. Multimodal super-resolution optical microscopy visualizes the close connection between membrane and the cytoskeleton in liver sinusoidal endothelial cell fenestrations. *Sci Rep* 2015; 5: 16279 [PMID: 26549018 DOI: 10.1038/srep16279]
- Cogger VC, Mohamad M, Solon-Biet SM, Senior AM, Warren A, O'Reilly JN, Tung BT, Svistounov D, McMahon AC, Fraser R, Raubenheimer D, Holmes AJ, Simpson SJ, Le Couteur DG. Dietary macronutrients and the aging liver sinusoidal endothelial cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310: H1064-H1070 [PMID: 26921440 DOI: 10.1152/ajpheart.00949.2015]
- Cogger VC, O'Reilly JN, Warren A, Le Couteur DG. A standardized method for the analysis of liver sinusoidal endothelial cells and their fenestrations by scanning electron microscopy. *J Vis Exp* 2015; (98): e52698 [PMID: 25993325 DOI: 10.3791/52698]

应用要点

本文通过了解肝窦内皮细胞参与肝纤维化的几种信号通路, 可以为肝纤维化的防治及基于肝窦内皮细胞的研究提供重要理论依据。

■名词解释

肝窦毛细血管化: 是一种以肝窦内皮细胞窗孔数量减少及连续性基底膜形成, 肝内微循环障碍为主要特征的病理过程, 其长期发展可导致肝纤维化。

- 7 Sørensen KK, Simon-Santamaria J, McCuskey RS, Smedsrød B. Liver Sinusoidal Endothelial Cells. *Compr Physiol* 2015; 5: 1751-1774 [PMID: 26426467 DOI: 10.1002/cphy.c140078]
- 8 Ford AJ, Jain G, Rajagopalan P. Designing a fibrotic microenvironment to investigate changes in human liver sinusoidal endothelial cell function. *Acta Biomater* 2015; 24: 220-227 [PMID: 26117313 DOI: 10.1016/j.actbio.2015.06.028]
- 9 Sakamoto M, Nakamura T, Torimura T, Iwamoto H, Masuda H, Koga H, Abe M, Hashimoto O, Ueno T, Sata M. Transplantation of endothelial progenitor cells ameliorates vascular dysfunction and portal hypertension in carbon tetrachloride-induced rat liver cirrhotic model. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 168-178 [PMID: 22849788 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07238.x]
- 10 闫慧娟, 勿呢尔, 莫日根, 范丽菲. Rho小G蛋白相关激酶的结构与功能. *中国细胞生物学学报* 2014; 36: 998-1008
- 11 刘明涛, 杨军, 王志钢. Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子家族及其在疾病发生中的作用. *生物技术通报* 2014; 30: 63-67
- 12 Ota T, Maeda M, Okamoto M, Tatsuka M. Positive regulation of Rho GTPase activity by RhoGDIs as a result of their direct interaction with GAPs. *BMC Syst Biol* 2015; 9: 3 [PMID: 25628036 DOI: 10.1186/s12918-015-0143-5]
- 13 Etienne-Manneville S, Hall A. Rho GTPases in cell biology. *Nature* 2002; 420: 629-635 [PMID: 12478284 DOI: 10.1038/nature01148]
- 14 Hoon JL, Tan MH, Koh CG. The Regulation of Cellular Responses to Mechanical Cues by Rho GTPases. *Cells* 2016; 5: pii E17 [PMID: 27058559 DOI: 10.3390/cells5020017]
- 15 Oh MJ, Zhang C, LeMaster E, Adamos C, Berdyshev E, Bogachkov Y, Kohler EE, Baruah J, Fang Y, Schraufnagel DE, Wary KK, Levitan I. Oxidized LDL signals through Rho-GTPase to induce endothelial cell stiffening and promote capillary formation. *J Lipid Res* 2016; 57: 791-808 [PMID: 26989083 DOI: 10.1194/jlr.M062539]
- 16 张爱龙, 杨镇, 肖亮, 李崇健, 牛丽文. RhoGTP酶对血吸虫鼠肝窦毛细血管化的调控作用. *中华医学杂志* 2007; 87: 1564-1569
- 17 张爱龙, 杨镇, 肖雪明, 陈峰, 顾恩郁, 黄东航, 林强. p-moesin在血吸虫肝纤维化鼠肝窦内皮细胞中的表达及意义. *微循环学杂志* 2012; 22: 1-2, 6
- 18 Garcia-Mata R, Boulter E, Burrridge K. The 'invisible hand': regulation of RHO GTPases by RHOGDIs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 493-504 [PMID: 21779026 DOI: 10.1038/nrm3153]
- 19 劳远翔. 肝窦毛细血管化过程差异蛋白质组的研究. 北京: 北京工业大学, 2012
- 20 Liang S, Kisseleva T, Brenner DA. The Role of NADPH Oxidases (NOXs) in Liver Fibrosis and the Activation of Myofibroblasts. *Front Physiol* 2016; 7: 17 [PMID: 26869935 DOI: 10.3389/fphys.2016.00017]
- 21 Müller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, McClanahan T, Murphy E, Yuan W, Wagner SN, Barrera JL, Mohar A, Verástegui E, Zlotnik A. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; 410: 50-56 [PMID: 11242036 DOI: 10.1038/35065016]
- 22 Burns JM, Summers BC, Wang Y, Melikian A, Berahovich R, Miao Z, Penfold ME, Sunshine MJ, Littman DR, Kuo CJ, Wei K, McMaster BE, Wright K, Howard MC, Schall TJ. A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development. *J Exp Med* 2006; 203: 2201-2213 [PMID: 16940167 DOI: 10.1084/jem.20052144]
- 23 Balabanian K, Lagane B, Infantino S, Chow KY, Harriague J, Moepps B, Arenzana-Seisdedos F, Thelen M, Bachelier F. The chemokine SDF-1/CXCL12 binds to and signals through the orphan receptor RDC1 in T lymphocytes. *J Biol Chem* 2005; 280: 35760-35766 [PMID: 16107333 DOI: 10.1074/jbc.M508234200]
- 24 Ding BS, Cao Z, Lis R, Nolan DJ, Guo P, Simons M, Penfold ME, Shido K, Rabbany SY, Rafii S. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis. *Nature* 2014; 505: 97-102 [PMID: 24256728 DOI: 10.1038/nature12681]
- 25 Lin L, Han MM, Wang F, Xu LL, Yu HX, Yang PY. CXCR7 stimulates MAPK signaling to regulate hepatocellular carcinoma progression. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1488 [PMID: 25341042 DOI: 10.1038/cddis.2014.392]
- 26 Totonchy JE, Clepper L, Phillips KG, McCarty OJ, Moses AV. CXCR7 expression disrupts endothelial cell homeostasis and causes ligand-dependent invasion. *Cell Adh Migr* 2014; 8: 165-176 [PMID: 24710021]
- 27 Huebert RC, Shah VH. Sinusoidal endothelial cells direct traffic at the intersection of regeneration and fibrosis. *Hepatology* 2014; 60: 754-756 [PMID: 24615996 DOI: 10.1002/hep.27116]
- 28 Ding BS, Nolan DJ, Butler JM, James D, Babazadeh AO, Rosenwaks Z, Mittal V, Kobayashi H, Shido K, Lyden D, Sato TN, Rabbany SY, Rafii S. Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration. *Nature* 2010; 468: 310-315 [PMID: 21068842 DOI: 10.1038/nature09493]
- 29 Klein D, Demory A, Peyre F, Kroll J, Augustin HG, Helfrich W, Kzyshkowska J, Schledzewski K, Arnold B, Goerdts S. Wnt2 acts as a cell type-specific, autocrine growth factor in rat hepatic sinusoidal endothelial cells cross-stimulating the VEGF pathway. *Hepatology* 2008; 47: 1018-1031 [PMID: 18302287 DOI: 10.1002/hep.22084]
- 30 夏曦, 王红. Id1和E2-2参与血管内皮损伤修复机制的研究进展. *医学综述* 2015; 21: 2308-2310
- 31 武雪亮, 王立坤, 薛军, 杨东东, 屈明, 郭飞, 杨瑞敏, 刘博. DNA结合分化抑制蛋白1和血管内皮生长因子的表达及其与肿瘤微血管生成的相关性研究. *中国临床药理学杂志* 2016; 32: 430-432 436
- 32 Rowe IA, Galsinh SK, Wilson GK, Parker R, Durant S, Lazar C, Branza-Nichita N, Bicknell R, Adams DH, Balfe P, McKeating JA. Paracrine signals from liver sinusoidal endothelium regulate hepatitis C virus replication. *Hepatology* 2014; 59: 375-384 [PMID: 23775568 DOI: 10.1002/hep.26571]
- 33 Cuevas BD, Abell AN, Johnson GL. Role of mitogen-activated protein kinase kinases in signal integration. *Oncogene* 2007; 26: 3159-3171 [PMID: 17496913]
- 34 Cheng S, Zhang X, Huang N, Qiu Q, Jin Y, Jiang D.

- Down-regulation of S100A9 inhibits osteosarcoma cell growth through inactivating MAPK and NF- κ B signaling pathways. *BMC Cancer* 2016; 16: 253 [PMID: 27020242 DOI: 10.1186/s12885-016-2294-1]
- 35 Yeligar SM, Machida K, Tsukamoto H, Kalra VK. Ethanol augments RANTES/CCL5 expression in rat liver sinusoidal endothelial cells and human endothelial cells via activation of NF- κ B, HIF-1 α , and AP-1. *J Immunol* 2009; 183: 5964-5976 [PMID: 19828633 DOI: 10.4049/jimmunol.0901564]
- 36 Huang K, Kiefer C, Kamal A. Novel role for NFAT3 in ERK-mediated regulation of CXCR4. *PLoS One* 2014; 9: e115249 [PMID: 25514788 DOI: 10.1371/journal.pone.0115249]
- 37 Kobayashi H, Butler JM, O'Donnell R, Kobayashi M, Ding BS, Bonner B, Chiu VK, Nolan DJ, Shido K, Benjamin L, Rafii S. Angiocrine factors from Akt-activated endothelial cells balance self-renewal and differentiation of haematopoietic stem cells. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 1046-1056 [PMID: 20972423 DOI: 10.1038/ncb2108]
- 38 Provenzano PP, Keely PJ. Mechanical signaling through the cytoskeleton regulates cell proliferation by coordinated focal adhesion and Rho GTPase signaling. *J Cell Sci* 2011; 124: 1195-1205 [PMID: 21444750 DOI: 10.1242/jcs.067009]
- 39 刘小菁, 傅华, 杨丽, 黄明慧, 肖文君, 王一平. 肝纤维化大鼠肝窦内皮细胞整合素 $\alpha 6\beta 1$ 及粘着斑激酶表达的变化. *中华肝脏病杂志* 2001; 9: 349-351
- 40 Ceccarelli S, Nobili V, Alisi A. Toll-like receptor-mediated signaling cascade as a regulator of the inflammation network during alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16443-16451 [PMID: 25469012 DOI: 0.3748/wjg.v20.i44.16443]
- 41 Knolle PA, Wohlleber D. Immunological functions of liver sinusoidal endothelial cells. *Cell Mol Immunol* 2016; 13: 347-353 [PMID: 27041636 DOI: 10.1038/cmi.2016.5]
- 42 Schon HT, Weiskirchen R. Immunomodulatory effects of transforming growth factor- β in the liver. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 386-406 [PMID: 25568862 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.06]
- 43 Zimmermann HW, Bruns T, Weston CJ, Curbishley SM, Liaskou E, Li KK, Resheq YJ, Badenhorst PW, Adams DH. Bidirectional transendothelial migration of monocytes across hepatic sinusoidal endothelium shapes monocyte differentiation and regulates the balance between immunity and tolerance in liver. *Hepatology* 2016; 63: 233-246 [PMID: 26473398 DOI: 10.1002/hep.28285]
- 44 Liu J, Jiang M, Ma Z, Dietze KK, Zelinsky G, Yang D, Dittmer U, Schlaak JF, Roggendorf M, Lu M. TLR1/2 ligand-stimulated mouse liver endothelial cells secrete IL-12 and trigger CD8 $^{+}$ T cell immunity in vitro. *J Immunol* 2013; 191: 6178-6190 [PMID: 24227786 DOI: 10.4049/jimmunol.1301262]
- 45 Herkel J. Regulatory T Cells in Hepatic Immune Tolerance and Autoimmune Liver Diseases. *Dig Dis* 2015; 33 Suppl 2: 70-74 [PMID: 26642346 DOI: 10.1159/000440750]
- 46 路彦涛. LSECtin正调控LPS诱导的TLR4信号通路及其免疫效应. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2011
- 47 Maslak E, Gregorius A, Chlopicki S. Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) function and NAFLD; NO-based therapy targeted to the liver. *Pharmacol Rep* 2015; 67: 689-694 [PMID: 26321269 DOI: 10.1016/j.pharep.2015.04.010]
- 48 Iwakiri Y. Nitric oxide in liver fibrosis: The role of inducible nitric oxide synthase. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21: 319-325 [PMID: 26770919 DOI: 10.3350/cmh.2015.21.4.319]
- 49 Shafiei MS, Lui S, Rockey DC. Integrin-linked kinase regulates endothelial cell nitric oxide synthase expression in hepatic sinusoidal endothelial cells. *Liver Int* 2015; 35: 1213-1221 [PMID: 24906011 DOI: 10.1111/liv.12606]
- 50 DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. *Hepatology* 2015; 61: 1740-1746 [PMID: 25131509 DOI: 10.1002/hep.27376]
- 51 Greuter T, Shah VH. Hepatic sinusoids in liver injury, inflammation, and fibrosis: new pathophysiological insights. *J Gastroenterol* 2016 Mar 3. [Epub ahead of print] [PMID: 26939970]
- 52 Tanoi T, Tamura T, Sano N, Nakayama K, Fukunaga K, Zheng YW, Akhter A, Sakurai Y, Hayashi Y, Harashima H, Ohkohchi N. Protecting liver sinusoidal endothelial cells suppresses apoptosis in acute liver damage. *Hepatol Res* 2015 Oct 22. [Epub ahead of print] [PMID: 26490536 DOI: 10.1111/hepr.12607]

□ 同行评价

本文综述了肝窦内皮细胞参与肝纤维化形成发展的几种信号通路, 从肝窦内皮细胞信号传导通路方面丰富了肝纤维化的形成机制, 补充了以往单从细胞水平上阐述肝纤维化形成机制的不足, 可以为肝纤维化的治疗提供新的思路。

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳





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

